



REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS  
Radicación: 01217369  
Fecha (COT): 2001-03-05 15:44:21  
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 3023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

2000-3

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

|                                           |                                               |                                                                     |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 2<br>SOLICITANTE<br>(71)                  | Nombre ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL INC.       | IDENTIFICACION                                                      |
|                                           | Dirección Route 202                           | CC <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/>            |
|                                           | Teléfono                                      | CE <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>           |
|                                           | Fax                                           |                                                                     |
|                                           | E-mail                                        |                                                                     |
|                                           | Domicilio Raritan New Jersey 08869-0602-E U A | Número                                                              |
| 3<br>REPRESENTANTE<br>O APODERADO<br>(74) | Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE                   | IDENTIFICACION                                                      |
|                                           | Dirección Cra 11A No 94 76 (Of 305)           | CC <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/> |
|                                           | Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889             | CE <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>           |
|                                           | E-mail escobaru@elsitio net co                |                                                                     |
|                                           |                                               | Número 39 779 452 T P 68228                                         |
| 4<br>INVENTOR(ES)<br>(72)                 | Nombre VER ANEXOS                             | IDENTIFICACION                                                      |
|                                           | Dirección                                     | CC <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/>            |
|                                           | Teléfono                                      | CE <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>          |
|                                           | Fax                                           |                                                                     |
|                                           | E-mail                                        |                                                                     |
|                                           | Domicilio                                     | Número                                                              |

5 TITULO (54) DERIVADOS DEL 3 (DIARILMETILENO) 6 ASABICICLO (3.2.1) OCTANO

6 Clasificación Internacional (51) A61 K 31/439

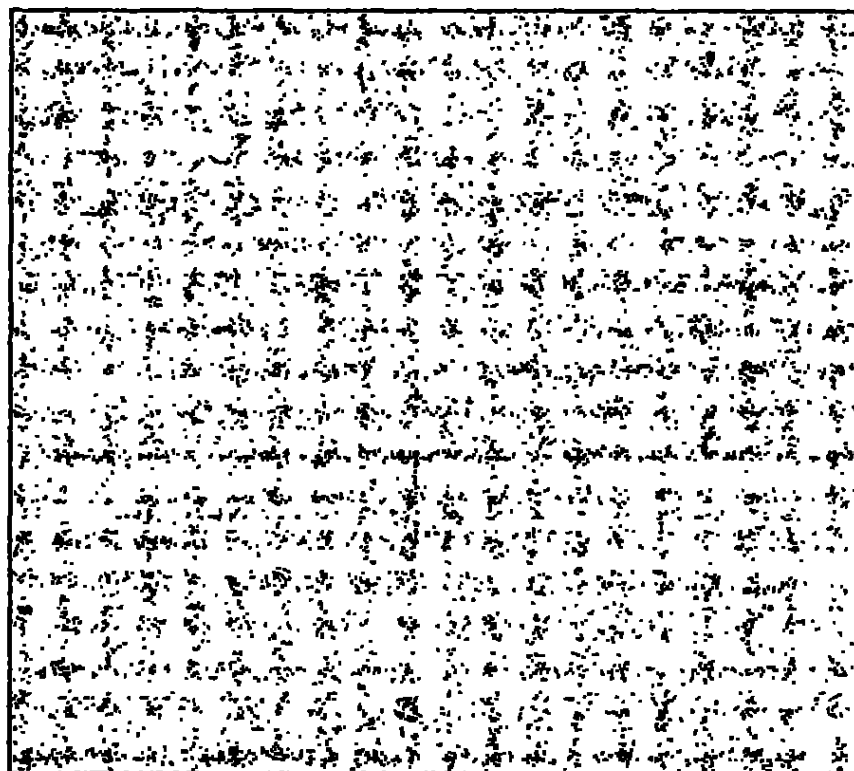
|                                                                                   |                                                                               |                                                 |                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 7 Prioridad<br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | (33) Pais de Origen<br>Estados Unidos de América<br>Estados Unidos de América | (32) Fecha<br>Marzo 3, 2000<br>Febrero 22, 2001 | (31) Número de Solicitud<br>60/186.778<br>Por asignar<br>09/761 246 |
|                                                                                   |                                                                               |                                                 |                                                                     |

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los  
☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ otros

9 Comprobante de pago No. 01-6-683-07/02-233 Fecha Febrero 6, 2001

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad No. 01- 10,234 y 01 - 10,233 de 19/02/01
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso Protocolo No. 19.164:
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

# 11 FIGURA CARACTERISTICA



12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.288

2439/P.

## **ANEXOS**

### **INVENTORES**

- 1.) ROBERT E. BOYD ( Horsham, Pennsylvania, E.U.A. );**
- 2.) JOHN R. CARSON ( Norristown, Pennsylvania, E.U.A.);**
- 3.) STEVEN J. COATS ( Quakertown, Pennsylvania, E.U.A.);**
- 4.) LOU ANNE NEILSON ( Sellersville, Pennsylvania, E.U.A.);**
- 5.) PHILIP M. PITIS ( North Wales, Pennsylvania, E.U.A.);**
- 6.) WU-NAN WU ( Lansdale, Pennsylvania, E.U.A ).**

Solicito expresamente a nombre de la sociedad  
**ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,  
INC.**, sociedad constituida de conformidad con las  
leyes de Delaware, Estados Unidos de América,  
domiciliada en Raritan, New Jersey, 08869-0602  
Estados Unidos de América, el otorgamiento de  
Patente para la invención titulada "**DERIVADOS  
DEL 3-(DIARILMETILENO)-8-ASABICICLO  
(3.2.1) OCTANO**".

Clase: A 61.

  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**  
C.C. 39.779.452 de Usaquén  
T.P. 68.228  
Cod. 5376

(5)

4

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**MIT : 800176089-2**

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 6,683  
FECHA : FEBRERO 6 DE 2001

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO      | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|-------------------------|----------------|-------|--------|----------|------------|------------|
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | RECIBO DE CAJA |       |        | 79411    | 27/12/2000 | 608,000.00 |
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | RECIBO DE CAJA |       |        | 79412    | 27/12/2000 | 608,000.00 |
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | RECIBO DE CAJA |       |        | 79414    | 27/12/2000 | 608,000.00 |
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | RECIBO DE CAJA |       |        | 79413    | 27/12/2000 | 608,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL | CONCEPTO                          |
|-------|-------------|-------------|-------|-----------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES | 1     | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN |
|       |             |             |       | TOTAL :                           |
|       |             |             |       | \$56,640.00                       |
|       |             |             |       | 386,640.00                        |

**SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS**

RESPONSABLE : *RV*

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**Carrera 13 No. 24-00 Pisos 5, 7 y 10**  
**Conmutador: 382 0840**  
**Fax: 350 5220**  
**e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)**  
**[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)**  
**Bogotá, D.C., Colombia**

2439

5

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,234  
FECHA : FEBRERO 19 DE 2001

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3032530  | 19/02/2001 | 4,646,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                                 | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                              |                |
|       |             | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NÚMERO | 100,000.00     |
|       |             | TOTAL :                                  | 100,000.00     |

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 350 5220  
e-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

243907 6

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,233  
FECHA : FEBRERO 19 DE 2001

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3032330  | 19/02/2001 | 4,646,080.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1                | 50005-01-01 SOLICITUDES              |                |
|                  | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN RU | 100,000.00     |
|                  | TOTAL                                | 100,000.00     |

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 350 5220  
e-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

7

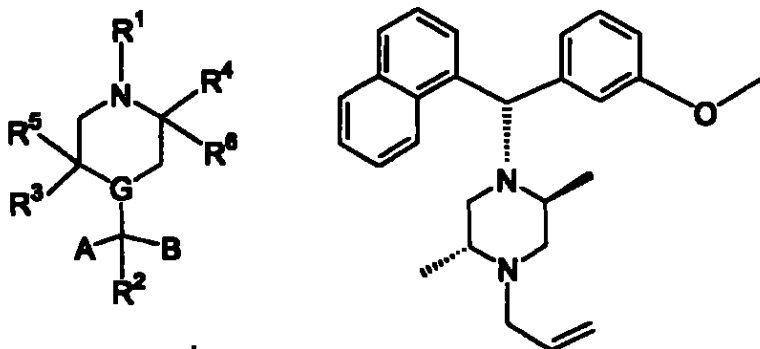
**DERIVADOS DEL 3 – (DIARILMETILENO) – 8 – ASABICICLO (3.2.1)  
OCTANO**

**AREA DE LA INVENCION**

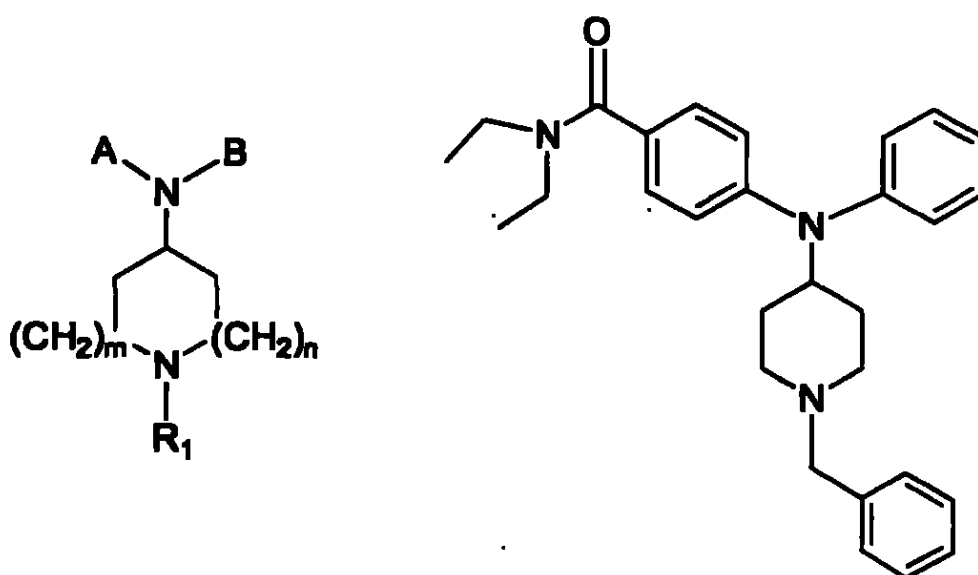
El presente invento esta relacionado con compuestos utilizados como moduladores receptores delta - opiáceos y mu - opiáceos. Mas particularmente, el presente invento esta relacionado con los derivados de 3 – (diarilmetileno) – 8 – asabiciclo (3.2.1) octano, utilizados como moduladores receptores delta - opiáceos y mu - opiáceos.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

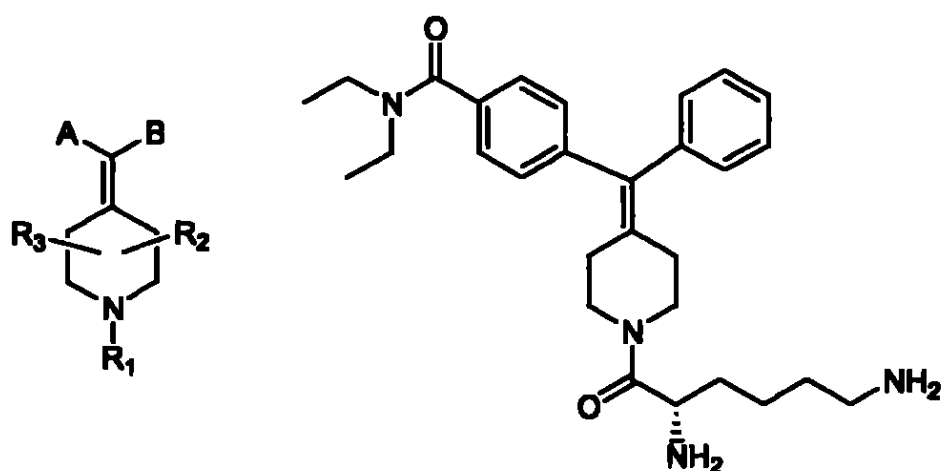
WO 97/23466 describe aquellos compuestos que tienen un efecto analgésico y se representan preferiblemente por la siguiente formula general:



WO 98/28270 describe aquellos compuestos que tienen un efecto analgésico y se representan preferiblemente por la siguiente formula general:

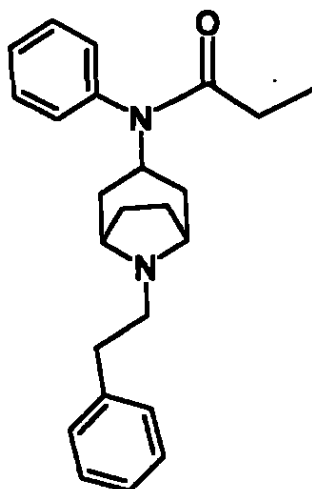


WO 28/28275 describe aquellos compuestos que tienen un efecto analgésico y ser representan por la siguiente formula general

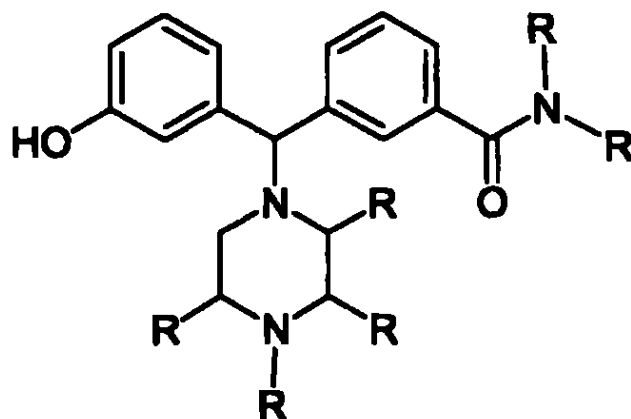


Aquellos derivados amida del 3-aminotropano que han sido preparados y descritos como portadores de una potencial actividad farmacológica

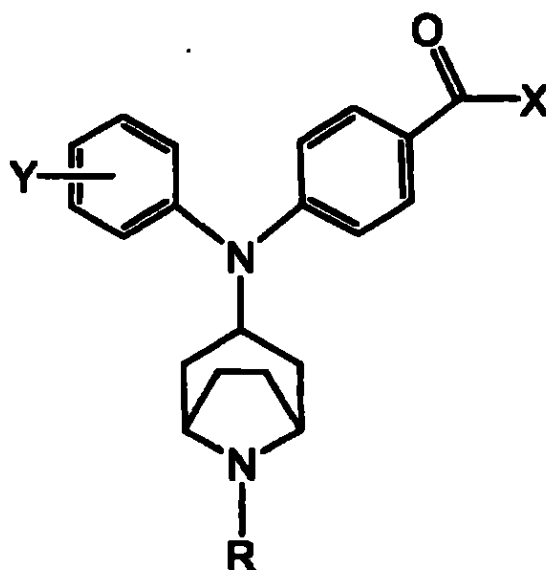
(Gutkowska, B., et al. , Acta Pol. Fam., 1984, 41(6), 613-617), y se representan con la siguiente formula:



WO 93/15082 describe aquellos compuestos que actúan como agonistas receptores delta – opiáceos ( $\delta$ -opiáceos) y mu – opiáceos ( $\mu$ -opiáceos) y se representan por la siguiente formula general:



La síntesis y afinidades de enlace para los compuestos 4 – diarilaminotropano como agonistas  $\delta$  –opiáceos han sido descritos (Boyd, R.e., Carson, J.R., Codd E.E., Gautier, A. D., Neilson, L.A y Zhang, S-P., Biorg. Med Chem. Lett., 2000, 10: 1109 – 1111) y representados por la siguiente formula general



Donde R es hidrógeno, metil, propil, hexil 2 – etilbutil, alil, 3,3 – dimetalil, ciclohexilmetil, fenetil, fenilpropil, 2,2 – difeniletil, 3,4 – dimetoxifenetil, 4 – fluorofenetil, 2 – furilmetil, 3,4 – metilendioxi benzil, ciano y X es N, N dimetilamino, N, N dietilamino, N, N – dipropilamino, N – metil – N – etilamino, N – metil – N propilamino, N – butil – N etilamino, N- butil – N propilamino, [ N- etil – N – (2 – metil) alil] amino, hidroxil, O – t – butil y 1 pirrolidinil; y Y es hidrógeno, metoxi y metiltio.

Otros ligandos selectivos  $\delta$  –opiáceos 4 - [(8 – alquil – 8 – asabicyclo , [3.2.1] octil – 3 – il) – 3 – arilanilino] - N, N – dietilbenzamida también han sido descritos (Tomas, J.B., Atkinson, R.N., Totman, R.B., Burgess, J.P.,

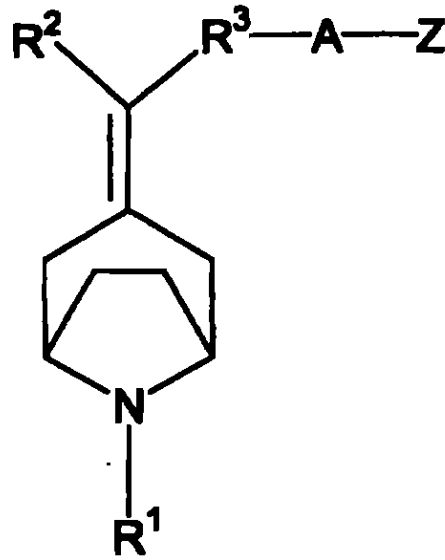
Mascarella, S.W., Dersh, C.M., Xu, H. y Carroll, F.I., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 10: 1281 – 1284).

El presente invento esta relacionado con compuestos utilizados como moduladores receptores delta - opiáceos y mu - opiáceos. Mas particularmente, el presente invento esta relacionado con los moduladores receptores delta - opiáceos y mu - opiáceos.

El objeto del actual invento presentar derivados del 3 - (diarilmetileno) - 8 - asabicio (3.2.1) octano utilizados como moduladores receptores  $\delta$  - opiáceos o  $\mu$  - opiáceos. Es también objeto del presente invento exponer aquellos compuestos agonistas selectivos receptores  $\delta$  - opiáceos  $\mu$  - opiáceos como analgésicos que presentan reducidos efectos secundarios. Es otro objeto del presente invento presentar antagonistas selectivos receptores  $\delta$  - opiáceos  $\mu$  - opiáceos como agentes inmunosupresores, antiinflamatorios, agentes para el tratamiento de condiciones neurológicas y siquiátricas, medicamentos para casos de abuso de droga y alcohol, agentes para el tratamiento de gastritis y diarrea, que presentan reducidos efectos secundarios. Es también otro objeto del presente invento el revelar un compuesto de utilidad farmacéutica que comprende un compuesto del presente invento útil como modulador receptor  $\delta$  - opiáceos  $\mu$  - opiáceos. Es además objeto del presente invento exponer un compuesto de usos farmacéuticos que comprende un modulador receptor  $\delta$  - opiáceos o  $\mu$  - opiáceos y que se representa por la Formula (I), en combinación con un compuesto modulador receptor  $\mu$  - opiáceos o un compuesto modulador receptor  $\delta$  - opiáceos o  $\mu$  - opiáceos, representado por la Formula (I) en el que la combinación tiene un efecto sinergista y terapéutico.

## RESUMEN DE LA INVENCION

El presente invento expone un compuesto modulador receptor opiáceo seleccionado del grupo formado por un compuesto modulador recepto  $\delta$  - opiáceos y un  $\mu$  - opiáceos representado por la Formula (I):



(I)

en donde:

$\text{R}^1$  se selecciona del grupo conformado por hidrógeno,  $\text{C}_{1-8}$  alquil, halo $_{1-3}$  ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil,  $\text{C}_{2-8}$  alquenil,  $\text{C}_{1-8}$  alcoxi( $\text{C}_{2-8}$ ) alquenil,  $\text{C}_{2-8}$  alquinil,  $\text{C}_{1-8}$  alcoxi ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquinil, cicloalquil, cicloalquil( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, cicloalquilcarbonil( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, cicloalquil ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquenil, cicloalquil ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquinil, heterociclil, heterociclil ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, heterociclilcarbonil ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, heterociclil ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquenil, heterociclil ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquinil, aril, aril ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, arilcarbonil ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, aril ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquenil, aril ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquinil, arilaminocarbonil ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, heteroaril ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, heteroarilcarbonil ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil, heteroaril ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquenil, heteroaril ( $\text{C}_{2-8}$ ) alquinil, heteroarilaminocarbonil ( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil,  $(\text{R}^1)_2$  -N-( $1-8$ ) alquil,  $\text{R}^{1a}$ -O-( $\text{C}_{1-8}$ ) alquil,  $\text{R}^{1a}$ -

S-(C<sub>1-8</sub>)alquil, R<sup>1a</sup>-SO-(C<sub>1-8</sub>)alquil y R<sup>1a</sup>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-8</sub>)alquil; donde: el radical heterociclicil es substituido opcionalmente con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub>alquilamino, di(C<sub>1-8</sub>alquil)amino, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-8</sub>alquiltio, C<sub>1-8</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, oxo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; y, donde los radicales aril y heteroaril están substituidos opcionalmente por uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo conformado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub>alquilamino, di(C<sub>1-8</sub>alquil)amino, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-8</sub>alquiltio, C<sub>1-8</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi;

R<sup>1a</sup> es seleccionado independientemente del grupo formado por hidrogeno, C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi C<sub>(1-8)</sub>alquil, hidroxil(C<sub>1-8</sub>)alquil, halo<sub>1-3</sub>(C<sub>1-8</sub>)alquil, Halo<sub>1-3</sub>(C<sub>1-8</sub>)alcoxi(C<sub>1-8</sub>)alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>2-8</sub>alquinil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-8</sub>)alquil, heterociclicil, heterociclicil(C<sub>1-8</sub>)alquil, heterociclicil(C<sub>1-8</sub>)alquenil, heterociclicil(C<sub>1-8</sub>)alquinil, aril, aril(C<sub>1-8</sub>)alquil, aril(C<sub>1-8</sub>)alquenil, aril(C<sub>1-8</sub>)alquinil, arilcarbonil(C<sub>1-8</sub>)alquil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1-8</sub>)alquil, heteroaril(C<sub>1-8</sub>)alquenil, heteroaril(C<sub>1-8</sub>)alquinil y heteroarilcarbonil(C<sub>1-8</sub>)alquil; donde el radical heterociclicil es substituido opcionalmente por uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub>alquilamino, di(C<sub>1-8</sub>alquil)amino, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-8</sub>alquiltio, C<sub>1-8</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, oxo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; y, donde el radical aril y heteroaril son substituidos opcionalmente con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub>alquilamino, di(C<sub>1-8</sub>alquil)amino, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-8</sub>alquiltio, C<sub>1-8</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo formado por los radicales aril y heteroaril substituidos opcionalmente con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente

del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{2-8}$ alquenil,  $C_{1-8}$ alcoxi, amino,  $C_{1-8}$ alquilamino,  $di(C_{1-8}alquil)amino$ ,  $C_{1-8}alquilcarbonil$ ,  $C_{1-8}alquilcarboniloxi$ ,  $C_{1-8}alquiloxicarbonil$ ,  $C_{1-8}alquilaminocarbonil$ ,  $C_{1-8}alquilcarbonilamino$ ,  $C_{1-8}alquiltio$ ,  $C_{1-8}alquilsulfonil$ , halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; Alternativamente, cuando los radicales aril y heteroaril son reemplazados por dos sustituyentes unidos a los átomos adyacentes de carbono, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única y fusionada; en donde esta porción se selecciona del grupo formado por  $-(CH_2)_{3-5}-$  y  $-O(CH_2)_{1-3}O-$ ,

$R^3$  se selecciona del grupo formado por aril y heteroaril sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes adicionales a la porción  $-A-Z$  seleccionada independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}alquil$ ,  $C_{2-8}alquenil$ ,  $C_{1-8}alcoxi$ , amino,  $C_{1-8}alquilamino$ ,  $di(C_{1-8}alquil)amino$ ,  $C_{1-8}alquilcarbonil$ ,  $C_{1-8}alquilcarboniloxi$ ,  $C_{1-8}alquiloxicarbonil$ ,  $C_{1-8}alquilaminocarbonil$ ,  $C_{1-8}alquilcarbonilamino$ ,  $C_{1-8}alquiltio$ ,  $C_{1-8}alquilsulfonil$ , halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; alternativamente cuyo los radicales aril y heteroaril son sustituidos con dos sustituyentes opcionales unidos a los átomos adyacentes de carbono, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única y fusionada; donde esta parte se selecciona del grupo formado por  $-(CH_2)_{3-5}-$  y  $-O(CH_2)_{1-3}O-$ ;

A se selecciona del grupo formado por  $-C(=X)-$  y  $-SO_2-$ ;

X se selecciona del grupo formado por O y S;

Z se selecciona del grupo formado por  $-O(R^4)$  y  $-N(R^5)(R^6)$ ;

$R^4$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-8}alquil$  (sustituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes halógenos),  $C_{1-8}alcoxi(C_{1-8}alquil)$ ,  $C_{2-8}alquenil$ , cicloalquil, cicloalquil( $C_{1-8}alquil$ ), heterociclil, heterociclil ( $C_{1-8}alquil$ ), aril, aril( $C_{1-8}alquil$ ), heteroaril, heteroaril( $C_{1-8}alquil$ ), amino( $C_{1-8}alquil$ ),  $C_{1-8}alquilamino(C_{1-8}alquil)$ ,  $di(C_{1-8}alquilamino(C_{1-8}alquil)$  y hidroxil( $C_{1-8}alquil$ ); en

donde el radical heterociclil se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub> alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil, oxo y ciano; y, donde el radical aril es sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub> alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-6</sub>alquenil, cicloalquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; y,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno, C<sub>1-6</sub>alquil (opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes halógenos) C<sub>1-6</sub>alcoxi(C<sub>1-6</sub>)alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-6</sub>)alquil, heterociclil, heterociclil(C<sub>1-6</sub>)alquil, aril, aril(C<sub>1-6</sub>)alquil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1-6</sub>) alquil, amino(C<sub>1-6</sub>)alquil, C<sub>1-6</sub>alquilamino(C<sub>1-6</sub>)alquil, di(C<sub>1-6</sub>)alquilamino(C<sub>1-6</sub>) alquil, aminoimino, aminocarbonil, aminocarbonil(C<sub>1-6</sub>)alquil, ariloxycarbonilamino (C<sub>1-6</sub>) alquil, heteroariloxycarbonilamino (C<sub>1-6</sub>) alquil, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquil y trifluoro(C<sub>1-4</sub>)alcoxi; donde el radical heterociclil es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-6</sub>alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil, oxo y ciano; y, donde el radical aril es opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-6</sub>alquenil, cicloalquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; alternativamente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman una porción fusionada heterociclil opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-6</sub>alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; y compuestos farmacéuticamente aceptados, tales como enantiómeros diastómeros y sus sales correspondientes

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La caracterización del componente descrito en la Formula (I) incluye aquellos compuestos donde, preferiblemente  $R^1$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{2-8}$ alquenil,  $C_{2-8}$ alquinil, cicloalquil, cicloalquil( $C_{1-8}$ )alquil, heterociclil, heterociclil( $C_{1-8}$ )alquil, heterociclilcarbonil( $C_{1-8}$ )alquil, aril( $C_{1-8}$ )alquil, arilcarbonil( $C_{1-8}$ )alquil, aril( $C_{2-8}$ )alquinil, arilaminocarbonil( $C_{1-8}$ )alquil, heteroaril( $C_{1-8}$ )alquil,  $(R^{1a})_2-N-(C_{1-8})$ alquil y  $R^{1a}-O-(C_{1-8})$ alquil; donde, el radical heterociclil se sustituye opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{1-8}$ alcoxi, halógeno, hidroxil, oxo y ciano; y, donde el radical aril es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{1-8}$ alcoxi, halógeno, hidroxil y ciano.

Preferiblemente  $R^1$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, t-butil, n-hexil, butenil, alil, 3,3-dimetilil, ciclopropil, ciclopropil( $C_{1-3}$ )alquil, ciclohexil, ciclohexil( $C_{1-3}$ )alquil, pirrolidinil, pirrolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3-dioxolanil( $C_{1-3}$ )alquil, 2-imidazolinil, 2-imidazolinil( $C_{1-3}$ )alquil, imidazolidinil, imidazolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, 2-pirazolinil, 2-pirazolinil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazolidinil, pirazolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperidinil, piperidinil( $C_{1-3}$ )alquil, morfolinil, morfolinil( $C_{1-3}$ )alquil, tiomorfolinil, tiomorfolinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperazinil, piperazinil( $C_{1-3}$ )alquil, [4-( $C_{1-3}$ )alquil-5-oxo-1,4-dihidrotetrazol-1-il] ( $C_{1-3}$ )alquil, piperonil, (1,3-benzodioxol-5-il)( $C_{2-3}$ )alquil, (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)carbonil( $C_{1-3}$ )alquil, (3,4 dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)carbonil( $C_{1-3}$ )alquil, benzil, fenil( $C_{2-3}$ )alquil, fenil( $C_{2-3}$ )alquinil, difenil( $C_{1-3}$ )alquil, fenilcarbonil( $C_{1-3}$ )alquil, fenilaminocarbonil( $C_{1-3}$ )alquil, furil( $C_{1-3}$ )alquil, tienil( $C_{1-3}$ )alquil, pirrolil( $C_{1-3}$ )alquil, oxazolil( $C_{1-3}$ )alquil, tiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, imidazolil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazolil( $C_{1-3}$ )alquil, isoxazolil( $C_{1-3}$ )alquil, isotiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,2,3 oxadiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,2,3-triazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3,4-tiadiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, piridinil( $C_{1-3}$ )alquil, piridazinil ( $C_{1-3}$ )alquil, pirimidinil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazinil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3,5-triazinil ( $C_{1-3}$ ) alquil, indolil( $C_{1-3}$ )alquil, benzo[b]furil( $C_{1-3}$ )alquil, benzo[b]tienil ( $C_{1-3}$ )alquil,  $(R^{1a})_2-N-(C_{1-3})$  alquil y  $R^{1a}-O-(C_{1-3})$ alquil; en donde pirrolidinil, 2-imidazolinil, imidazolidinil, 2-pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil y piperazinil son sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes

seleccionados de oxo; y, donde el radical fenil es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por metil, etil, n-propil, n-butil, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, cloro, fluor, hidroxil y ciano.

Preferiblemente  $R^1$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno, metil, n-propil, n-butil, alil, 3,3-dimetil, ciclopropilmetil, ciclohexiletil, 2-(4-etil-5-oxo-1,4-dihidrotetrazol-1-il)etil, piperonil, 2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil, 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil, 2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-2-oxoetil, benzil, fenetil, fenilpropil, fenoxietil, fenilcarbonilmetil, fenilcarboniletil, fenilaminocarbonilmetil, tienilmetil, tieniletil, imidazolilmetil, piridinilmetil y indoliletil; En donde el radical fenil se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por metoxi, fluor, hidroxil y ciano.

La caracterización del compuesto representado por la Formula (I) incluye aquellos compuestos donde,  $R^{1a}$  es seleccionado independientemente del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-6}$ alquil y aril; en donde el radical aril se sustituye opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-6}$  alquil,  $C_{2-6}$ alquenal,  $C_{1-6}$ alcoxi, amino,  $C_{1-6}$ alquilamino, di( $C_{1-6}$ alquil)amino,  $C_{1-6}$  alquilcarbonil,  $C_{1-6}$ alquilcarboniloxi,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino,  $C_{1-6}$ alquiltio,  $C_{1-6}$  alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi. Preferiblemente,  $R^{1a}$  se selecciona independientemente del grupo formado por hidrogeno, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, t-butil y fenil; de donde el radical fenil se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcoxi, di( $C_{1-6}$  alquil) amino, halógeno, trifluorometil y trifluorometoxi. Más preferible,  $R^{1a}$  es seleccionado independientemente del grupo formado por metil, etil y fenil.

La caracterización del compuesto de la Formula (I) incluye aquellos compuestos donde, preferiblemente  $R^2$  se selecciona del grupo formado por fenil, naftalenil, furil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, piridinil, piridazinil,

pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-triazinil, indolil, benzo[b]fural y benzo[b]tienil sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-3</sub>alquil, C<sub>2-3</sub>alquenil, C<sub>1-3</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-3</sub>alquilamino, di(C<sub>1-3</sub>alquil)amino, C<sub>1-3</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-3</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-3</sub>alquilcarbonilamino, cloro, flúor, hidroxil, trifluorometil y trifluorometoxi.

Preferiblemente R<sup>2</sup> se selecciona del grupo formado por fenil, furil, tienil, piridinil y benzo[b]fural sustituidos opcionalmente por uno de los sustituyentes seleccionados del grupo formado por metil, etil, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilcarbonil, metilcarboniloxi, metilcarbonilamino, flúor, hidroxil, trifluorometil y trifluorometoxi.

Preferiblemente, R<sup>2</sup> se selecciona de fenil sustituido opcionalmente por uno de los sustituyentes seleccionados del grupo formado por metoxi e hidroxil.

La caracterización del compuesto de la Fórmula (1) incluye aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por fenil, naftalenil, furil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-triazinil, indolil, benzo[b]fural y benzo[b]tienil sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes además de la porción – A-Z seleccionada independientemente del grupo formado por metil, etil, n-propil, i-propil, alil, metoxi, etoxi, amino, C<sub>1-3</sub>alquilamino, di(C<sub>1-3</sub>)alquilamino, C<sub>1-3</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-3</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-3</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-3</sub>alquilaminocarbonil, C<sub>1-3</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-3</sub>alquiltio, C<sub>1-3</sub>alquilsulfonil, cloro, flúor, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; Alternativamente, cuyo fenil es sustituido con dos sustituyentes opcionales unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos un parte única y fusionada; donde dicha parte se selecciona del grupo formado por -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-5</sub> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub> O-

Mas Preferiblemente, R<sub>3</sub> es fenil sustituido con la porción –A-Z en la posición 3 o 4

La caracterización del compuesto de la Formula (I) incluye aquellos compuestos donde, preferiblemente A es  $-C(=X)-$ .

La caracterización del compuesto de la Formula (I) incluye aquellos compuestos donde, preferiblemente, Z es  $-N(R^5)(R^6)$ .

Una caracterización del compuesto de la Formula (I) incluye aquellos compuestos donde, preferiblemente  $R^4$  se selecciona del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil (opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halógenos),  $C_{2-8}$ alquenil, aril y aril( $C_{1-8}$ )alquil; en donde el radical aril se selecciona opcionalmente por uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $-OCH_2O-$ ,  $-O(CH_2)_2O-$  y halógeno.

Mas preferiblemente,  $R^4$  se selecciona del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes flúor),  $C_{2-4}$  alquenil, fenil y benzil; en donde el radical fenil es sustituido opcionalmente por uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $-OCH_2O-$ ,  $-O(CH_2)_2O-$  y flúor.

Mas preferiblemente  $R^4$  se selecciona del grupo formado por metil, etil, 3-metalil, fenil y benzil; en donde el radical fenil se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo formado por metil y flúor.

Una caracterización del componente de la Formula (1) incluye aquellos compuestos en donde, preferiblemente,  $R^5$  y  $R^6$  son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-4}$ alquil, fluoro ( $C_{1-3}$ )alquil, trifluoro( $C_{1-3}$ )alquil,  $C_{1-3}$ alcoxi( $C_{1-3}$ )alquil,  $C_{2-8}$ alquenil, ciclopropil, ciclopropil( $C_{1-3}$ )alquil, ciclopentil, ciclopentil( $C_{1-3}$ )alquil, ciclohexil, ciclohexil( $C_{1-3}$ )alquil, pirrolidinil, pirrolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3-dioxolanil, 1,3-dioxolanil( $C_{1-3}$ )alquil, 2-imidazolinil, 2-imidazolinil( $C_{1-3}$ )alquil, imidazolidinil, imidazolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, 2-pirazolinil, 2-pirazolinil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperidinil, piperidinil( $C_{1-3}$ )alquil, morfolinil, morfolinil( $C_{1-3}$ )alquil, tiomorfolinil, tiomorfolinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperazinil, piperazinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperonil, fenil, benzil,

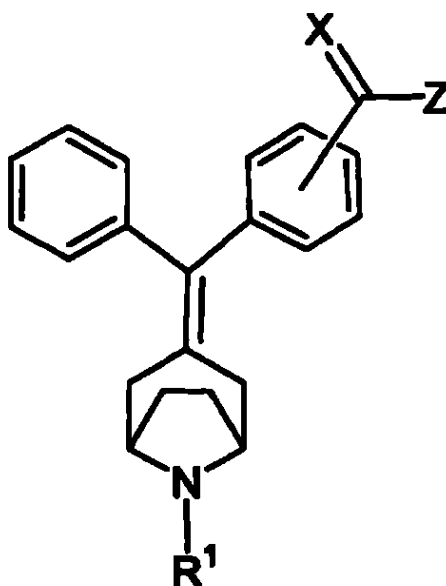
fenil(C<sub>2-3</sub>)alquil, furil, furil(C<sub>1-3</sub>)alquil, tienil, tienil(C<sub>1-3</sub>)alquil, pirrolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, oxazolil, oxazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, tiazolil, tiazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, imidazolil, imidazolil (C<sub>1-3</sub>) alquil, pirazolil, pirazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, isoxazolil, isoxazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, isotiazolil, isotiazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, 1,2,3-triazolil, 1,2,3-triazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, piridinil, piridinil(C<sub>1-3</sub>)alquil, piridazinil, piridazinil(C<sub>1-3</sub>)alquil, pirimidinil, pirimidinil(C<sub>1-3</sub>)alquil, pirazinil, pirazinil(C<sub>1-3</sub>)alquil, 1,3,5-triazinil, 1,3,5-triazinil(C<sub>1-3</sub>)alquil, indolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, benzo[b]furil, benzo[b]furil(C<sub>1-3</sub>)alquil, benzo[b]tienil, benzo[b]tienil(C<sub>1-3</sub>)alquil, benzimidazolil, benzimidazolil(C<sub>1-3</sub>) alquil, amino(C<sub>1-3</sub>)alquil, C<sub>1-3</sub>alquilamino(C<sub>1-3</sub>)alquil, di(C<sub>1-3</sub>)alquilamino(C<sub>1-3</sub>) alquil, aminoimino, hidroxil(C<sub>1-3</sub>)alquil y trifluoro(C<sub>1-4</sub>)alcoxi; en donde pirrolidinil, 1,3-dioxolanil, 2-imidazolinil, imidazolidinil, 2-pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, piperazinil son sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-4</sub>alquil y oxo; y, en donde el radical fenil es sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, halógeno, hidroxil y ciano; alternativamente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al cual están unidos, una porción heterocíclica fusionada seleccionada del grupo formado por pirrolidinil, imidazolidinil, pirazolidinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil y piperazinil opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub>alquil.

Mas preferiblemente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno, metil, etil, n-propil, i-propil, t-butil, fluoro(C<sub>1-3</sub>)alquil, metoxil(C<sub>1-3</sub>)alquil, metalil, ciclopropil, ciclohexil, fenil, tiazolil, imidazolil (C<sub>1-3</sub>) alquil, benzimidazolil(C<sub>1-3</sub>)alquil, dimetilamino(C<sub>1-3</sub>)alquil y hidroxil(C<sub>1-3</sub>)alquil; en donde fenil es sustituido opcionalmente de sustituyentes seleccionado de flúor; alternativamente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al cual están unidos, una porción heterocíclica fusionada seleccionada del grupo formado por pirrolidinil, piperidinil y morfolinil sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por metil, etil, n-propil y n-butil.

Preferiblemente,  $R^5$  y  $R^6$  son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno, metil, etil, n-propil, i-propil, t-butil, 2-fluoroetil, metoxietil, metalil, ciclopropil, ciclohexil, fenil, tiazolil, 2-(2-imidazolil)etil, benzimidazolilmetil, dimetilaminopropil y hidroxietil; en donde el radical fenil es sustituido opcionalmente con flúor; alternatively,  $R^5$  y  $R^6$  pueden formar junto con el nitrógeno al cual están unidos una porción heterocíclica fusionada seleccionada del grupo formado por pirrolidinil, piperidinil y morfolinil; en donde piperidinil es sustituido con dos o cuatro sustituyentes seleccionados de metil.

La Tabla 1 indica la lista de compuestos ilustrados en el presente invento representado por la formula:

Tabla 1



En donde la porción  $-C(=X)-$  es sustituida por fenil en la posición 3 o 4 y  $R^1$ ,  $-C(=X)-$  y Z son seleccionados dependientemente del grupo formado por

| Ex # | R <sup>1</sup>                                      | -C(=X)-   | Z                               |
|------|-----------------------------------------------------|-----------|---------------------------------|
| 1    | metil                                               | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 2    | H                                                   | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 5    | alil                                                | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 7    | 2-(4-fluorofenil)etil                               | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 8    | 2-(2-tienil)etil                                    | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 9    | 2-(3-indolil)etil                                   | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 10   | 2-ciclohexiletil                                    | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 11   | 2-fenoxietil                                        | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 12   | 2-(4-etil-5-oxo-1,4-dihidrotetrazol-1-il)etil       | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 13   | 2-fenil-2-oxoetil                                   | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 14   | 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil                         | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 15   | 2-(3-cianofenil)-2-oxoetil                          | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 16   | 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil      | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 17   | 2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-2-oxoetil | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 18   | propil                                              | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 19   | 2-feniletil                                         | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 20   | piperonil                                           | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 21   | 3-fenilpropil                                       | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;               |
| 22   | metil                                               | -3-C(=O)- | N-metil-N-(3-fluorofenil)amino; |
| 25   | 2-feniletil                                         | 4-C(=S)-  | N, N-dietilamino;               |
| 26   | 2-feniletil                                         | 4-C(=O)-  | N-etilamino;                    |
| 29   | 2-feniletil                                         | 4-C(=O)-  | amino;                          |
| 30   | 2-feniletil                                         | -4-C(=O)- | 4-morfolinil;                   |
| 31   | 2-feniletil                                         | 4-C(=O)-  | N, N-diisopropilamino;          |
| 32   | 2-feniletil                                         | 4-C(=O)-  | N, N-bis(metoxietil)amino;      |
| 33   | 2-feniletil                                         | -4-C(=O)- | 1-pirrolidinil;                 |
| 34   | 2-feniletil                                         | 4-C(=O)-  | 2,6-dimetil-1-                  |

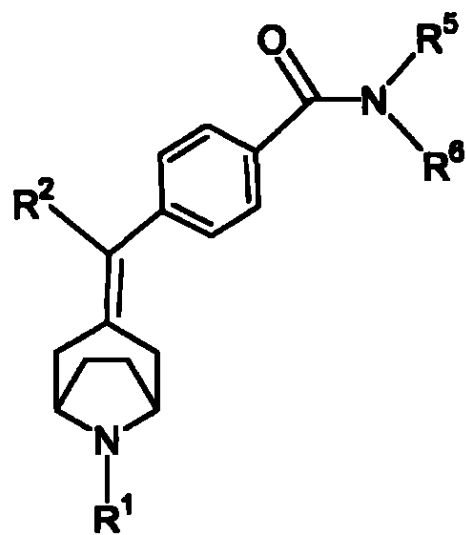
|    |                                      |             |                                      |
|----|--------------------------------------|-------------|--------------------------------------|
|    |                                      |             | piperidinil;                         |
| 35 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-etil-N-(metilalil)amino;           |
| 36 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N, N-dipropilamino;                  |
| 37 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-t-butilamino;                      |
| 38 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-(2-fluoroetil)amino;               |
| 39 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-(2-tiazolil)amino;                 |
| 40 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-(2-metoxietil)amino;               |
| 41 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-(1 H-benzimidazol-2-ilmetil)amino; |
| 42 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-ciclohexilamino;                   |
| 43 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-fenilamino;                        |
| 44 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-[2-(2-imidazolil)etil]amino;       |
| 45 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-ciclopropilamino;                  |
| 46 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N, N-(dimetilaminopropil)amino;      |
| 47 | 2-feniletil                          | 4-C(=O)-    | N-etil-N-(hidroxietil)amino;         |
| 48 | 2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil         | 4-C(=O)-    | N-etilamino;                         |
| 49 | 2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil         | 4-C(=O)-    | N, N-dietilamino;                    |
| 50 | metil                                | 4-C(=O)-    | N-etilamino;                         |
| 51 | H                                    | 4-C(=O)-    | N-etilamino;                         |
| 52 | alil                                 | 4-C(=O)-    | N-etilamino;                         |
| 53 | 2-(4-metoxifenil)etil                | 4-C(=O)-    | N, N-dietilamino;                    |
| 54 | 2-(4-metoxifenil)etil<br>morfolinil; | 4-C(=O)- 4- |                                      |
| 55 | 2-(4-metoxifenil)etil                | 4-C(=O)-    | N-etilamino;                         |
| 56 | 2-(4-metoxifenil)etil                | 4-C(=O)-    | N, N-bis(2-metoxietil)amino;         |
| 57 | 2-(4-metoxifenil)etil                | 4-C(=O)-    | 1-pirrolidinil;                      |
| 58 | 2-(4-metoxifenil)etil                | 4-C(=O)-    | 2,6-dimetil-1 -                      |

|    |                        |           |                                   |
|----|------------------------|-----------|-----------------------------------|
|    |                        |           | piperidinil;                      |
| 59 | 2-(4-metoxifenil)etil  | -4-C(=O)- | N-etil-N-(metilalil)amino;        |
| 60 | 2-(4-metoxifenil)etil  | -4-C(=O)- | N, N-(di-n-propil)amino;          |
| 61 | 2-(4-metoxifenil)etil  | -4-C(=O)- | 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil; |
| 62 | 2-(4-metoxifenil)etil  | -4-C(=O)- | N, N-(di-2-propil)amino;          |
| 69 | 2-(4-hidroxifenil)etil | -4-C(=O)- | N-etilamino; y,                   |
| 70 | 2-(4-hidroxifenil)etil | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                 |

y compuestos farmacéuticamente aceptados, tales como enantiómeros diastómeros y sus sales correspondientes

La Tabla 2 indica la lista de compuestos ilustrados en el presente invento representado por la formula:

Tabla 2



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son seleccionados dependientemente del grupo formado por:

| Ex | $R^1$          | $R^2$  | $(R^5)(R^6)$         |
|----|----------------|--------|----------------------|
| 63 | metil          | 4-MeOF | (H)(Et);             |
| 64 | H              | 4-HOF  | (H)(Et)              |
| 65 | metil          | 4-MeOF | Et <sub>2</sub> ;    |
| 66 | H              | 4-HOF  | Et <sub>2</sub> ;    |
| 67 | 2-(4-MeOF)etil | 4-MeOF | Et <sub>2</sub> ; y, |
| 68 | 2-(4-HOF)etil  | 4-HOF  | Et <sub>2</sub> ;    |

y compuestos farmacéuticamente aceptados, tales como enantiómeros diastómeros y sus sales correspondientes

Compuestos instantáneos de la invención pueden también estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables toman generalmente una forma en la cual el nitrógeno básico es protonado con un ácido orgánico o inorgánico. Entre los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos se incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, miélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, palmico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, salicílico, sacárico o trifluoroacético.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una posición particular en una molécula sea independiente de sus definiciones, en otro lugar de esa molécula. Se entiende que tales sustituyentes y patronas de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la materia con el fin de proporcionar compuestos químicamente

estables y que pueden ser sintetizados fácilmente por técnicas conocidas en la materia como también por aquellos métodos planteados aquí.

Los compuestos de esta invención son quirales, y por lo mismo, pueden existir como enantiómeros. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como diastómeros. Se entiende que todos aquellos enantiómeros y diastómeros, así como todas sus mezclas, son incluidas dentro del objeto del presente invento.

Igualmente, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos, los cuales se desea incluir en la presente invención

Adicionalmente, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con el agua (i.e., hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también se intentan incluir en el objeto de esta invención.

El presente invento también considera composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un compuesto modulador receptor  $\delta$  –opiáceo o  $\mu$  – opiáceo representado por la Formula (I) y un compuesto modulador receptor  $\mu$  – opiáceo conocido por aquellos expertos en la materia o un compuesto modulador receptor  $\delta$  –opiáceo o  $\mu$  – opiáceo representado por la Formula (I) en donde la combinación tiene un efecto terapéutico y sinérgico.

Los compuestos moduladores receptores  $\mu$  – opiáceos apropiados para ser utilizados en dicha combinación, y conocidos por aquellas personas versadas en la materia, incluyen sin limitación, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bezitramida, buprenorfina, clonitazene, ciclazocine, dextromoramida, dihidrocodeína, dihidromorfina, etoheptazina, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levallorfan, levorfanol, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, morfina, nalbufina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, opio, oxicodona, oximorfona, fenazocina, piritramida, propiram, propoxifene, sufentanil, tramadol y diastómeros, sales, complejos y las mezclas de cualquiera de los anteriores.

Los términos utilizados para describir la invención son utilizados comúnmente y conocidos por aquellas personas expertas en la materia. Sin embargo, los términos que pudieran tener otro significado son definidos en este documento posteriormente. Esas definiciones aplican a los términos como son utilizados a lo largo de esta especificación, a menos que se limiten de otra manera en situaciones específicas, ya sea individualmente o como parte un grupo.

Un sustituyente seleccionado independientemente se refiere a un grupo de sustituyentes, en donde el sustituyente puede ser diferente. Por lo tanto, un número definido de átomos de carbono (e.g., C1-C6) se deben referir independientemente al número de átomos de carbono en una porción alquil o cicloalquil o la porción alquil de un sustituyente mas largo en el cual alquil aparece como su raíz prefijo.

El término "alquil" se refiere a grupos de radicales alquilo con cadenas lineales y ramificadas de 1 a 8 átomos de carbono, o de cualquier número en este rango. Los términos "alquenil" y "alquinil" se refieren a grupos radicales que tienen cadenas lineales y ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono o de cualquier número en este rango. Para las cadenas alquenil, se forma un enlace doble entre miembros adyacentes de una cadena de dos o tres carbonos y se forman uno o dos dobles enlaces entre miembros adyacentes de una cadena de cuatro a ocho carbonos. Para las cadenas alquinil, se forma un enlace triple entre miembros adyacentes de una cadena de dos o tres carbonos y se forman uno o dos triples enlaces entre miembros adyacentes de una cadena de cuatro a ocho carbonos. Correspondientemente, los términos "alquileno" "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a grupos de enlace alquil, alquenil y alquinil, donde alquil, alquenil y alquinil son como se definan anteriormente. Preferiblemente, las cadenas de los grupos de enlace alquenileno y alquinileno tienen al menos un átomo de carbono saturado a cada lado del enlace insaturado. Mas preferiblemente, un sustituyente arilo o heteroarilo esta unido al carbono terminal de un grupo de enlace alquenileno o alquinileno, al menos un carbón saturado en el medio de un enlace insaturado

y el sustituyente. El término "alcoxi" se refiere a grupos O-alquil donde alquil es como se define anteriormente.

Siempre que el término "alquil" aparezca en el nombre de un sustituyente (e.g., hidroxí ( $C_{1-6}$ )) alquil se debe interpretar que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para los alquiles. Los números de átomos de carbonos especificados (e.g.,  $C_{1-6}$ ) deben referirse independientemente al número de átomos de carbono en una porción alquil o cicloalquil o a una porción alquil de un sustituyente más largo en el cual alquil aparezca como raíz prefijo.

El término "cicloalquil" se refiere a cadenas cíclicas de hidrocarburos alifáticos ramificados o sin ramificar con miembros de 3 a siete átomos de carbono. Ejemplos de dichos anillos alquil cíclicos son ciclo ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil o cicloheptil.

El término "heterociclil" se refiere a un anillo cíclico no aromático con cinco a siete miembros, en el cual uno de los cuatro miembros son nitrógeno o un anillo cíclico no aromático de cinco a siete miembros en el cual ninguno, uno o dos miembros son nitrógeno y un miembro es oxígeno o azufre; y en el cual,

- a) Opcionalmente, el anillo contiene cero, uno o dos enlaces insaturados;
- b) Opcionalmente, hasta tres miembros de carbonos adyacentes a miembros nitrógeno pueden ser oxo sustituidos.

Opcionalmente, el anillo heterociclil es fusionado a:

- a) Un anillo benceno
- b) Un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional;
- c) Un anillo alicíclico de 5 a 7 miembros
- d) Un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con la misma definición anterior pero sin la opción de un anillo adicional fusionado.

Para compuestos instantáneos de la invención, los miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo heterociclil están completamente

saturados. Otros compuestos de la invención pueden tener un anillo heterociclil parcialmente saturado. Preferiblemente, los anillos heterociclil parcialmente insaturados pueden tener uno o dos dobles enlaces. Tales compuestos no están considerados como completamente aromáticos y no están referidos como compuestos heteroarilos. Por lo anterior, un anillo heterociclil puede opcionalmente tener un doble enlace formado en el anillo entre miembros de anillos adyacentes; un anillo heterociclil con seis o siete miembros puede tener dos dobles enlaces formados entre los miembros de anillos adyacentes.

El termino "aril" se refiere a un anillo aromático sencillo de seis miembros de carbono o un anillo aromático bicíclico de diez miembros de carbono. Ejemplos de dichos anillos arilo incluyen fenil y naftil.

El termino heteroaril se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros donde el anillo tiene al menos un miembro heteroátomo. Aquellos heteroátomos apropiados incluyen nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de anillos de cinco miembros, el anillo heteroaril contiene un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, adicionalmente, puede contener hasta dos nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de seis miembros, el anillo heteroarilo puede contener desde uno hasta tres átomos de nitrógeno. Para el caso donde el anillo de seis miembros tiene tres nitrógenos, como máximo dos átomos de nitrógeno son adyacentes.

Los términos "halo<sub>1-3</sub>(C<sub>1-8</sub>)alquil", "cicloalquil(C<sub>1-8</sub>)alquil" o "hidroxi(C<sub>1-8</sub>)alquil" se refiere a un grupo alquileo sustituido en el carbono terminal con un halo, cicloalquil o un grupo hidroxil, respectivamente. De manera similar, el termino "C<sub>1-8</sub>,alcoxi(C<sub>1-8</sub>)alqueniil" o "C<sub>1-8</sub>,alcoxi(C<sub>1-8</sub>)alquiniil" se refiere a un alqueniileno o un grupo alquiniileno sustituido en el carbono terminal con un grupo alcoxi. El termino "carbonil" se refiere al grupo de enlace -C=O-. Adicionalmente, el termino "metilenedioxi" se refiere a la porción sustituyente -OCH<sub>2</sub>O-, el termino "etilenedioxi" se refiere a la porción sustituyente -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- y el termino

"trimetilenodioxo" se refiere a una porción sustituyente  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ . El termino "hidroxilo" se refiere al grupo  $-\text{OH}$  y el termino "oxo" se refiere al grupo  $=\text{O}$ . El termino "halo" o "halógeno" se refiere al grupo yodo, bromo, cloro y flúor.

Cuyo los compuestos que se relacionan con esta invención son quirales, ellos pueden existir acordemente como enantiómeros. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como diastómeros. Se entiende que todos aquellos isómeros y mezclas de ellos son incluidos dentro del objeto del presente invento

Los términos utilizados para describir el invento son utilizados comúnmente y conocidos por aquellos expertos en la materia. Las siguientes son las abreviaciones que se utilizan en este documento, con su correspondiente significado:

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| DCE                         | 1,2-dicloroetano               |
| $\text{Et}_2\text{O}$       | Dietil éter                    |
| EtOH                        | Etanol                         |
| H                           | Hora                           |
| $\text{K}_2\text{CO}_3$     | Carbonato de Potasio           |
| MeOH                        | Metanol                        |
| $\text{NaBH}_4$             | borohidrato de sodio           |
| $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ | Triacetoxiborohidrato de Sodio |
| min.                        | Minuto                         |
| 2-PrOH                      | 2-Propanol                     |
| rt                          | Temperatura ambiente           |
| $\text{TiCl}_4$             | Tetracloruro de Titanio(IV)    |

### Métodos Generales de Síntesis

Diferentes compuestos representativos del presente invento pueden ser sintetizados de acuerdo a los métodos generales de síntesis descritos abajo y son ilustrados en los esquemas que aparecen a continuación. Dado que los esquemas son una ilustración, el invento no debe ser interpretado y limitado a las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de varios materiales iniciales utilizados en los esquemas, es bien conocida entre las personas versadas en la materia.

El esquema 1 describe un esquema general para la preparación del objetivo definido de la invención, derivados del 3-(diarilmetileno)-8-asabicyclo[3.2.1] octano, utilizó métodos de síntesis para preparar compuestos intermedios, los cuales también se intentan incluir en el objeto del presente invento.

Una reacción Suzuki es utilizada para combinar un ácido borónico, Compuesto 1a con un Compuesto yodado 1b en presencia de monóxido de carbono para producir un Compuesto intermedio 1c. Alternativamente, el Compuesto 1b puede ser también sustituido con bromo o OTF (trifluorometilsulfonilo) en lugar de yodo. Para los compuestos 1a y 1b los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  y la porción -A-z pueden ser variados utilizó los apropiados materiales iniciales o pueden ser adicionados en pasos posteriores.

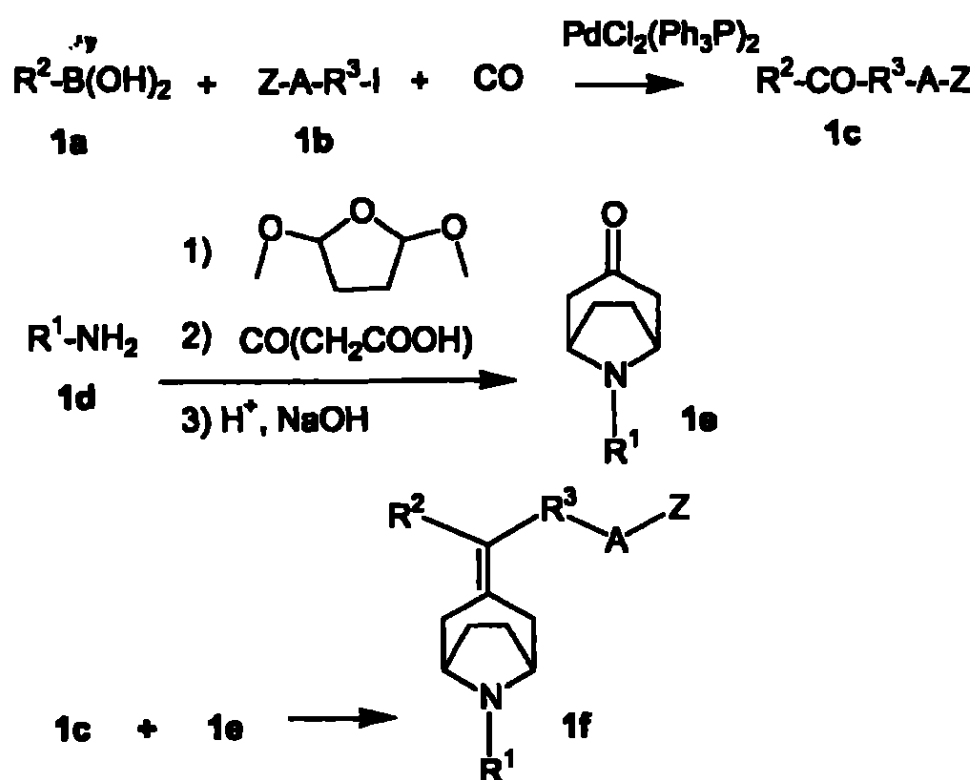
Por ejemplo, la parte -A de la porción -A-Z puede ser variada utilizó -C(=O)- o  $SO_2$ - (mas preferiblemente, -C(=O)-) y la parte -Z- de la porción -A-Z puede variarse utilizó -OH,  $-O(R^4)$  o  $-N(R^5)(R^6)$  (mas preferible,  $-O(R^4)$  o  $-N(R^5)(R^6)$ ) para producir otros compuestos intermedios del presente invento. Similarmente los compuestos objetivos donde Z es  $-O(R^4)$  y  $R^4$  es hidrógeno pueden ser producidos convenientemente por una hidrólisis convencional de Z cuyo grupo  $-N(R^5)(R^6)$ . Mas aun, otros compuestos donde Z es  $-O(R^4)$  y  $R^4$  es hidrógeno pueden ser esterificados por métodos convencionales para producir otros compuestos objetivos en donde  $R^4$  es  $C_{1-8}$ alquil.

La condensación Robinson-Schöpf es utilizada para preparar Compuestos intermedios de tropinona 1e con un sustituyente  $R^1$  en nitrógeno, por la mezcla de un compuesto 1e amina con un  $R^1$  sustituido con un precursor

succínaldeo tal como 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y ácido acetoadicarboxílico. Para el Compuesto 1e, el sustituyente R<sup>1</sup> puede ser variado utilizó los apropiados materiales iniciales o puede ser adicionado en pasos posteriores.

El Compuesto 1c y el Compuesto 1e pueden ser combinados utilizó una reacción "Mcmurray" controlada por titanio, para producir un compuesto 1f objetivo.

Esquema 1



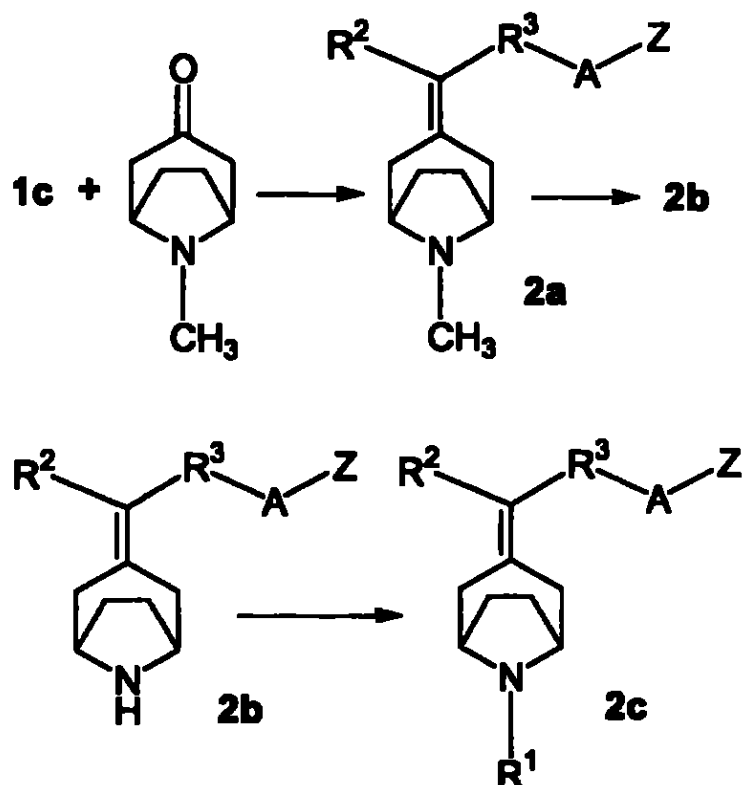
El esquema 2 describe otro esquema general para la preparación de un determinado derivado del 3-(dianilmetileno)-8-asabicyclo[3.2.1] octano.

Como se muestra abajo en el esquema 2, el Compuesto intermedio 1c puede ser combinado con un compuesto 8-metil-8-asabicyclo[3.2.1] octanona utilizó un combinador mediador de titanio para producir un Compuesto intermedio 2a

El compuesto intermedio 2a puede ser tratado con 2,2,2-tricloroetil cloroformate seguido por un reflujo con polvo de zinc en MeOH para obtener el Compuesto N-demetilado 2b. El Compuesto 2c es producido por la alquilación del compuesto 2b en haluro de alquilo o una alquilación reductiva con sodio triacetoxiborohidrido y un compuesto carbonilo

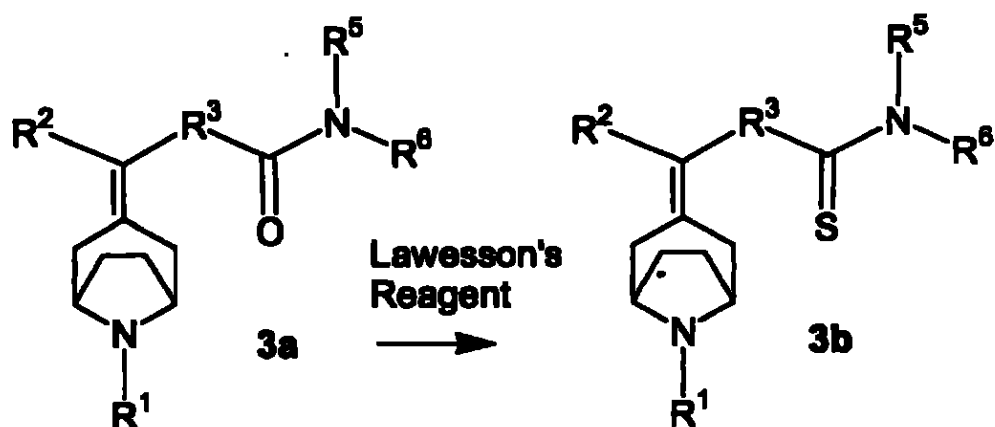
La identidad de la porción -A-Z puede ser variada por la conversión de una porción -A-Z a otra, tal como se requiera. Por ejemplo, una porción -A-Z donde la parte -A- es -C(=O)- y la parte -Z- es -O(R<sup>4</sup>), la parte -Z- puede ser hidrolizada al ácido, en donde -O(R<sup>4</sup>) se convierte en -OH. Subsecuentemente, el grupo carboxil resultante puede ser convertido en la amida deseada; y, viceversa, un grupo amida puede ser hidrolizado a un ácido

**Esquema 2**



Como se muestra en el Esquema 3, un Compuesto 3a en donde X es O puede ser tratado también con un apropiado agente tionante como es el P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> o el Reactivo Lawesson, para preparar un compuesto 3b en donde X es S

Esquema 3



Los compuestos del presente invento pueden ser utilizados para el tratamiento de dolores suaves hasta moderadamente severos en animales de sangre caliente, como los humanos, administrando una dosis analgésicamente efectiva. El rango de dosificación puede estar desde aproximadamente 0.01 Mg a cerca de 15.000 Mg, en particular desde aproximadamente 0.1 Mg al aproximadamente 3500 Mg o mas particularmente desde aproximadamente 0.1 Mg hasta cerca de 1000 Mg de ingrediente activo con una formulación de aproximadamente 1 a cuatro veces en el día para un humano con un peso promedio de 70 Kg; aunque es aparente para un experto en la materia que una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos activos del invento puede variar según el tipo de dolor a ser tratado.

Los ejemplos de dolor que se pretenden incluir en el objeto del presente invento incluyen, pero no son limitados a, dolor intervenido centralmente, dolor intervenido periféricamente, dolor relacionado con daño estructural o daño suave de tejido, dolor relacionado a enfermedad progresiva, dolor neuropatico y dolor agudo como el causado por condiciones neuropáticas, neuropatía diabética periferal, neuralgia post- herpética, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor post-trauma o migraña.

Con relación al uso del presente compuesto como inmunosupresores, agente antiinflamatorio, agentes para el tratamiento de condiciones neurológicas y siquiátricas, medicamentos para casos de abuso de droga y alcohol, agentes para el tratamiento de gastritis y diarrea, agentes cardiovasculares y agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias, una dosis terapéuticamente efectiva puede ser determinada por personas expertas en la materia por el uso de un modelo de animal establecido. Tales dosis podrían posiblemente caer en el rango desde aproximadamente 0.01 Mg a aproximadamente 15000 Mg de ingrediente activo administrado de 1 a 4 veces por día para un humano con un peso promedio de 70 Kg

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden los compuestos de la formula (I), tal como se definieron arriba, particularmente en mezcla con un agente de carga farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, una ilustración de la invención es una composición farmacéutica que comprende un agente de carga farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los componentes descritos arriba. Otra ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada a partir la mezcla de cualquiera de los componentes descritos arriba y un agente de carga farmacéuticamente aceptable. Una ilustración adicional de la invención es un proceso para la elaboración de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de cualquiera de los componentes descritos arriba y un agente de carga farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de este invento, uno o mas compuestos de la invención o sus sales (como el ingrediente activo) se mezcla profundamente con un agente de carga farmacéutico, de acuerdo a técnicas farmacéuticas de combinación convencionales; dicho agente de carga puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada según la administración, e.g., oral o parenteral, como lo es la intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de administración oral, pueden ser utilizados cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. así, para las preparaciones orales liquidas, como por ejemplo suspensiones, elixires y soluciones, los agentes de carga y aditivos apropiados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, preservativos, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y tabletas, los agentes de carga y aditivos apropiados incluyen almidonas, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, agentes de unión, agentes desintegrantes y similares. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosificación oral de mayores ventajas, en cuyo caso los agentes de carga farmacéuticos sólidos son obviamente utilizados. Si se desea, las tabletas pueden ser recubiertas por azúcar o tener una cobertura entérica, según las técnicas estándares. Para administración parenteral, el agente de carga que se utiliza

usualmente es agua estéril, junto con otros ingredientes dependiendo del propósito, como por ejemplo, solubilizantes o preservativos. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo pueden ser utilizados agentes de carga y de suspensión apropiados. Las composiciones farmacéuticas aquí presentadas contienen, por unidad de dosis, e.g. tabletas, cápsulas, polvo, inyección, cucharada rasa y similares, una determinada cantidad de ingrediente activo necesaria para entregar una dosis efectiva, tal como se describe anteriormente.

El termino "sujeto" como se utiliza en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, mas preferiblemente un humano, quien ha sido objeto del tratamiento, de la observación o experimentación.

El termino "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en este documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca una respuesta biológica o medicinal en un sistema, animal o humano, previa observación de un investigador, medico veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, el cual incluye un alivio de los síntomas de la enfermedad o el desorden que esta siendo tratado.

#### **Métodos Específicos de Síntesis**

Los compuestos representativos del presente invento pueden ser preparados a partir de los siguientes ejemplos, ofrecidos a manera de ilustración y no como vía de limitación. Con el fin de tener la mayor claridad, los números que aparecen entre corchetes siguiendo al nombre del compuesto indican la estequiometria de la sal asociada con el compuesto, lo cual se ejemplifica además por el dato calculado analíticamente. Se designan como "Procedimiento" aquellos ejemplos utilizados específicamente como preparación de productos intermedios para la síntesis posterior de los compuestos de la presente invención. De la misma manera, en los siguientes ejemplos se pueden utilizar compuestos instantáneos como materiales iniciales en la preparación de compuestos adicionales de la presente invención. No se ha hecho ningún intento para optimizar los resultados obtenidos en alguna de

las reacciones. Una persona experta en la materia podría saber como mejorar tales resultados a través de variaciones de rutina, en tiempos de reacción, temperaturas, solventes y o reactivos.

### Procedimiento A

#### **N, N-Dietil-4-benzoilbenzamida**

Una solución de 25 g (110 mmol) 4-ácido benzoilbenzoico[611-95-0] y 20 ml  $\text{SOCl}_2$  se mantuvo en reflujo por dos horas y luego se permitió su enfriamiento. El exceso de  $\text{SOCl}_2$  fue evaporado y el aceite clarificado obtenido se disolvió en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Luego lentamente se adiciono a 12 mL (116 mmol) de dietilamina en mezcla con 10 mL 3N de NaOH y 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Dicha mezcla se agito durante 30 min. , fraccionándose entre  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se lavo con salmuera, se seco sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , posteriormente se filtro y concentro. El producto precipitado de EtOAc/hexano para dar 29.6 g (1 05 mmol) de cristales blancos. MS m/z (MH<sup>+</sup>)282.

### Ejemplo 1

#### **N, N-Dietil-4-[(8-metil-8-asabicyclo[3.2.1] oct-3 ilideno) fenilmetil] benzamida clorhídrico [1:1]**

100 ml de lodo TF seco de 18.6 g (284 mmol) de polvo de zinc y 15.6 mL (142 mmol)de  $\text{TiCl}_4$  fue agitado y colocada a reflujo por dos horas bajo Ar. Una vez enfriada la reacción, se adicionaron lentamente 20 mL de solución TF con 10 g (35.5 mmol) de N, N-dietil-4-benzoilbenzamida y 5 g (35.5 mmol) de tropinona. Cuyo se completo la adición, la reacción se coloco en reflujo por 3 h, luego enfriada y cubierta con 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en  $\text{H}_2\text{O}$ . La pasta resultante se fracciono entre agua y  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se lavo la fracción orgánica con salmuera, se seco sobre  $\text{MgSO}_4$ , para ser posteriormente filtrada y concentrada. El aceite amarillo sobrante fue sometido a absorción sobre sílica gel, luego purificado y extraído con cromatografía flash utilizó 10% 0.5 M de  $\text{NH}_3$  en MeOH 90%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para producir el producto N,N-dietil-4-[(8-metil-8-asabicyclo[3.2.1]oct-3-ilideno)

fenilmetil ] benzamida (4.27g, 11 mmol). La sal de HCl se precipito a partir de Et<sub>2</sub>O después de la adición de HCl etéreo; Mp 145-147, °C. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 389. <sup>1</sup>H NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.2- 7.45(m, 9H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.75-2.95 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.25-2.4 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.75-1.9 (m, 2H), 0.95-1.2 (m, 6H). Calc. Anal.. C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O HCl (3% H<sub>2</sub>O): C, 71.21; H, 7.93; N, 6.39. Encontrados: C, 71.16; H, 7.95; N, 6.27.

### Ejemplo 2

#### **N,N-Dietil-4-[(8-asabicciclo[3.2.1] oct-3-ilideno)fenilmetil] benzamida Clorhídrico [1:1]**

100 mL de suspensión de benceno de 3.1 g (5.6 mmol) N,N-dietil-4-[(8-metil-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno)fenilmetil]benzamida, 3.45 g (25 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y 1.5 mL (10 mmol) de 2,2,2-tricloroetil cloroformate se mantuvo en reflujo por 2 h. Posteriormente, la reacción se enfrió, filtro y su solvente fue evaporado. El aceite residual se disolvió en ME OH, luego agitado con reflujo con 2.6 g (40 mmol) de polvo de zinc por 1 h. después de su enfriamiento, la reacción fue filtrada utilizó celita y fraccionada entre 3N NaOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtrada y concentrada (2.1 g, 5.6 mmol). El aceite clarificado resultante fue disuelto en Et<sub>2</sub>O, filtrado y el producto precipitado después de la adición de HCl etéreo; mp 128-132 °C. MS M/Z (MH<sup>+</sup>) 375. <sup>1</sup>H NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.15-7.4 (m, 9H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.15- 3.3 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 4H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.0-1.2 (m, 6H). Calc. Anal.. C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O.HCl (3% H<sub>2</sub>O): C, 70.89; H, 7.71; N, 6.61. Encontrados: C, 70.52; H, 7.41; N, 6.24.

### Ejemplo 3

#### **(+)-N,N-Dietil-4-[[[(1R,5S)-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno] fenilmetil] benzamida Fumarato [1:1]**

N,N-Dietil-4-[(8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida fue cromatografiado de un CHIRALPAK @AS <sup>TM</sup> y extraído con 90:9.9:0.1

acetonitrilo:2-propanol : dietilamina. El primer enantiómero obtenido fue convertido en su sal de fumarato en 2-PrOH.  $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$ . MS m/z (MH+) 375.

#### Ejemplo 4

##### **(-)-N,N-Dietil-4-[[[(1R,5S)-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno]fenilmetil]benzamida Fumarato [1:1]**

Se obtuvo el Segundo enantiómeros extraído en la cromatografía del ejemplo anterior.  $[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$ . MS m/z (MH+) 375

#### Ejemplo 5

##### **N,N-Dietil-4-[(8-all-8-asabicciclo[3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida Clorhídrico [1:1]**

20 mL de una suspensión de acetonitrilo de 0.4 g (1.0 mmol) N,N-dietil-4-[(8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno)fenilmetil]benzamida, 0.4 g (3.0 mmol)  $K_2CO_3$ , y 0.09 mL alil bromuro fue agitado por 3 h. La reacción fue filtrada y concentrada. El aceite remanente fue sometido a absorción en sílica gel y luego purificado por cromatografía flash obtenido con 5% 0.5 M  $NH_3$  en MeOH 95%  $CH_2Cl_2$ . El producto puro (0.2 g, 0.4 mmol) fue extraído en  $Et_2O$ , filtrado y precipitado después de la adición de HCl etéreo. MS m/z (MH+) 415.  $^1H$  NMR 300 MHz ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.15-7.45 (m, 9H), 5.95-6.10 (m, 1H), 5.4-5.55 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.55-3.65 (t, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.1-3.25 (m, 2H), 2.75-2.85 (t, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.0-1.2 (m, 6H).

#### Ejemplo 6

##### **(-)-N,N-Dietil-4-[[[(1R,5S)-8-all-8-asabicciclo[3.2.1] oct-3-ilideno] fenil metil] benzamida Clorhídrico**

Siguiendo el protocolo para el ejemplo 5 y sustituyendo (+)-N,N-dietil-4-[[[(1R,5S)-8-asabicciclo[3.2.1] oct-3-ilideno] fenilmetil]benzamida por N,N dietil-4-[(8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno) fenil metil] benzamida se obtuvo el compuesto

mencionado por el título MS m/z (MH+) 415  $[\alpha]_D^{25} = +3.8$  .1H NMR 300 MHz (DMSO- $d_6$ ) $\delta$  7.15-7.45 (m, 9H), 5.95-6.10 (m, 1H), 5.4-5.55 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.55-3.65 (t, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.1-3.25 (m,2H), 2.75-2.85 (t,2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.1-2.25 (m,2H), 1.75-1.9 (m,2H), 1.0-1.2 (m,6H).

**Ejemplos 7-17**

**N,N-Dietil-4-[(8-R<sup>1</sup>-8-asabicciclo[3.2.1] oct-3 -ilideno) fenilmetil] benzamidas**  
 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 y reemplazando el apropiado bromuro de alquilo por bromuro de alilo, se prepararon los siguientes compuestos

| Ex# | Bromuro de alquilo                                | R <sup>1</sup>                                 | Ms m/z (MH+) |
|-----|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|
| 7   | 2-(4-fluorofenil)etil bromuro                     | 2-(4-fluorofenil)etil                          | 497          |
| 8   | 2-(2-tienil)etil bromuro                          | 2-(2-tienil)etil                               | 485          |
| 9   | 3-(2-bromoetil)indol                              | 2-(3-indolil)etil                              | 518          |
| 10  | 1 -bromo-2-ciclohexiletano                        | 2-ciclohexiletil                               | 485          |
| 11  | 2-fenoxietil bromuro                              | 2-fenoxietil                                   | 495          |
| 12  | 1-(bromoetil)-4-etil-1,4-dihidrotetrazol-5-ona    | 2-(4-etil-5-oxo-1,4-dihidrotetrazol-1 -il)etil | 515          |
| 13  | 2-bromo-1 -feniletanona                           | fenilcarbonilmetil                             | 493          |
| 14  | 2-bromo-1 -(4- metoxifenil)etanona                | (4-metoxifenil) carbonilmetil                  | 523          |
| 15  | 2-bromo-1 -(3- cianofenil)etanona                 | (3-cianofenil) carbonilmetil                   | 518          |
| 16  | 2-bromo-1 -(3,4- etilenedioxi)fenil]etanona       | 3,4-(etilenedioxi fenil)carbonilmetil          | 551          |
| 17  | 2-bromo-1-[3,4- (trimetilenodioxi)fenil]- etanona | 3,4-(trimetilenodioxi fenil)carbonilmetil      | 565          |

**Ejemplo 18****N,N-Dietil-4-[(8-propil-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno)fenilmetil]benzamida  
Clorhídrica [1:1]**

Un lote de 0.4 g (1.0 mmol) N,N-dietil-4-[(8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno)fenilmetil]benzamida, 0.11 mL (1.5 mmol) propionaldehído, 0.1 mL (1.7 mmol) HOAc, y 0.5 g (2.3 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> en 20 mL DCE se agitaron por 16 h. La reacción fue colocada en un medio fuertemente básico con 3N NaOH y diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera y secada sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtrada y concentrada. El aceite remanente fue sometido a un proceso de absorción en sílica gel y purificado por una cromatografía flash extraído con 5% 0.5 M NH<sub>3</sub> en MeOH 95% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto puro (0.25 g, 0.6 mmol) fue retirado con Et<sub>2</sub>O, filtrado y precipitado después de la adición de ácido clorhídrico etéreo. mp 184-184-C. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 417. <sup>1</sup>H NMR 300 MHz (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.2-7.45 (m, 9H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.55-2.7 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.7-1.85 (m, 2H), 1.0-1.35 (br m, 9H). Calc. Anal C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O.HCl.O.5H<sub>2</sub>O: C, 72.78; H, 8.29; N, 6.06. Encontrados: C, 73.01; H, 7.94; N, 5.85.

**Ejemplos 19-21****N,N-Dietil-4-[(8-R<sup>1</sup>-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno)fenilmetil]benzamidas**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18 y reemplazando el apropiado compuesto carbonilo por propionaldehído, se prepararon los siguientes compuestos

| Ex# | Compuesto Carbonil  | R <sup>1</sup> | MS m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---------------------|----------------|---------------------------|
| 19  | fenilacetaldehído   | 2-feniletíl    | 479                       |
| 20  | pipéronal           | pipéronil      | 509                       |
| 21  | hidrocinnamaldehyde | 3-fenilpropil  | 493                       |

### Procedimiento B

#### **N-(3-Fluorofenil)-N-metil-3-benzoilbenzamida**

Siguiendo el procedimiento A del con la sustitución de 20 g (88 mmol) 3- ácido benzoilbenzoico [579-18-0] y 8.5 mL (88 mmol) 3-fluoroanilina por 4- ácido benzoilbenzoico y dietil amina, se obtuvo el producto N-(3-fluorofenil)-3-benzoilbenzamida (28 g, 88 mmol) como un aceite claro. El aceite se disolvió en 50 mL de TF seco al cual se añadió lentamente 10 mL de lodo TF de 2.1 g (90 mmol) NaH. La mezcla se agito por 5 min, luego se añadieron 5.6 mL (90 mmol) de MeI y se continuo mezclando por 16 horas. La reacción se detuvo cuidadosamente con agua y fraccionada con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavo con salmuera, se seco sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtro y luego se concentro para obtener un producto de 29.3 g (88 mmol). MS m/z (MH<sup>+</sup>) 334.

### Ejemplo 22

#### **N-(3-Fluorofenil)-N-metil-3-[(8-metil-8-asabicyclo[3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] fumarato de benzamida [1:1]**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 con la sustitución del N-(3-fluorofenil)-N-metil-3-benzoilbenzamida obtenido en el Procedimiento B por N,N dietil-4-benzoilbenzamida, se obtuvo el producto N-(3-fluorofenil)-N-metil-3-[(8 metil-8-asabicyclo[3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida. La sal fumarato se precipito a partir de 2-PrOH/hexano, mp 122-125°C. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 441. <sup>1</sup>H NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.85-7.35 (m, 13H), 3.4 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.15-3.2 (m, 1H), 3.4-3.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1 H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.9-2.05 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.35-1.55 (br ms, 1H). Calc. Anal. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 71.21; H, 5.98; N, 5.03. Encontrados: C, 71.50; H, 6.20; N, 4.92.

### Ejemplo 23

**(-)-N,N-Dietil-4-[(1R,5S)-8-fenetil-8-asabicyclo[3:2:1]oct-3-ilideno]fenilmetil]benzamida clorhídrico [1:1]**

Se enfrió una suspensión de 52 g (0.8 mole) de polvo de zinc y 800 mL de TF, en un baño de hielo, se adiciono por goteo 44 mL (0.4 mole) de TiCl con agitación. Se retiro el baño de hielo y se colocó la reacción en reflujo por 2h. Una solución de 26.45 g (0.094 mole) de N,N-dietil-4-benzoilbenzamida y 23.9 g (0.094 mole) de 8-fenetil-8-asabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, se adicionaron por goteo en 100 mL de TF y se colocó la reacción a reflujo por 4 h. Después de su enfriamiento la mezcla se vertió en un beaker conservando el exceso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y hielo. La mezcla se sometió a un procedimiento de extracción con éter, se lavó con salmuera, se secó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se obtuvo su concentrado. Allí se obtuvieron 47 g (0.1 mol) de (+/-)-N,N-dietil-4-[(8-fenetil-8-asabicyclo[3:2:1]oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida cruda como aceite. Una muestra de este aceite y 38.33g (0.1 mole) de (+)-ditoluoil-D-ácido tartárico se combinaron en 600 ml de acetonitrilo. El sólido se recolecto y recrystalizó dos veces a partir acetonitrilo. El sólido se recolecto y fracciono entre hidróxido de sodio diluido y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se seco la solución orgánica con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y luego se obtuvo su concentrado. El residuo se convirtió en una sal clorhídrica (Et<sub>2</sub>O/HCl). Esta fue recrystalizada a partir de 2-PrOH para dar 5.6g de sólido blanco. Et<sub>2</sub>O filtrado y precipitado después de la adición de HCl etéreo; mp 210-211°C. MS M/Z (MH<sup>+</sup>) 479. 1H NMR 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.6 (s, 1H), 7.2-7.45 (m, 14H), 3.85 (s, 2H), 3.5-3.1 (m, 1 OH), 2.6 (d, 1H), 2.5 (d, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.2 (br. s, 3H), 1.1 (br.s, 3H). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.7

**Ejemplo 24**

**(+)-N,N-Dietil-4-[(1S,5R)-8-fenetil-8-asabicyclo[3:2:1]oct-3-ilideno]fenilmetil] benzamida Clorhídrico [1:1]**

El líquido madre del ejemplo anterior se concentro y fracciono entre hidróxido de sodio y CHCl<sub>2</sub>. La solución orgánica se concentro (40.5 g, 0.084 mole) y luego fue combinada con Ácido (-)-ditoluoil L - tartárico 32.7 g (0.084 mole) en 500 mL de acetonitrilo. El sólido fue recolectado y recrystalizado dos veces del

acetonitrilo. De nuevo el sólido fue recolectado y fraccionado entre solución diluida de hidróxido de sodio y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica se seco con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y luego fue concentrada. El residuo se convirtió en una sal clorhídrica ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ ) y recristalizada de 2-PrOH para finalmente obtener un sólido blanco; mp 211-212°C. MS m/z ( $\text{MH}^+$ ) 479.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.6(s, 1 H), 7.2-7.45 (m, 14H), 3.85 (s, 2H), 3.5-3.1 (m, 10H), 2.6 (d, 1H), 2.5 (d, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.2 (br. s, 3H), 1.1 (br. s, 3H).  $[\alpha]_D^{25} = +3.70$ .

### Ejemplo 25

#### **(-)-N,N-Dietil-4-[[8-fenetil-8-asa(1R, 5S)biciclo[3:2:1] oct-3-ilideno]fenilmetil]tiobenzamida**

Una mezcla de 1.48 g (3.1 mmol) de (-)-N,N-dietil-4-[[8-fenetil-8-asa(1R, 5S) biciclo [3:2:1] oct-3-ilideno]fenilmetil]benzamida y 1.87 g de Reactivo de Lawesson se calentó a 600°C en 50 mL de benceno por 2 h. La mezcla resultante se sometió a cromatografía flash utilizando 5% MEOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . MS m/z ( $\text{MH}^+$ ) 495.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.2 (m, 2H), 7.3-7.0 (m, 10 H), 6.8 (m, 2H) 4.0 (m, 4H), 3.7-3.2 (m, 10H), 2.7-2.4 (m, 3H), 2.1-1.6 (m, 4H), 1.4 (t, 3H), 1.1 (t, 3H).

### Procedimiento C

#### **Etil 4-[(8-fenetil-8-asabiciclo[3.2.1] oct-3-ilideno)fenilmetil]benzoato**

Luego del enfriamiento de una mezcla de 52 g (0.8 moles) de polvo de zinc en un baño de hielo, se adiciona a la mezcla 44 ml (0.4 mole) de  $\text{TiCl}_4$ , con agitación y gota a gota. Se retiro el baño de hielo y se coloco a reflujo la mezcla por 2 h. Una solución de 21.5 g (0.094 mole) de etil 4-benzoilbenzoato, 23.9 g (0.094 mole) de 8-fenetil-8-asabiciclo[3.2.1] octan-3-ona, en 100 ml de T F se adiciona gota a gota a la mezcla y dejo en reflujo toda la noche. Una vez enfriada la mezcla de reacción, se vierte en un beaker que contiene  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y hielo. Se adiciona suficiente  $\text{K}_2\text{CO}_3$  para permitir un ambiente básico. Posteriormente el sólido se filtra y se separan los componentes orgánicos del filtrado. La capa acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  y los compuestos orgánicos se mezclaron, se lavaron con salmuera y fueron secados sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . El solvente

fue evaporado al vacío. Se paso el residuo inicialmente por una columna flash con sílica gel (9:1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) , luego por una segunda utilizando sílica gel con 3:1 hexano :acetona para obtener 21.8 g del compuesto mencionado en el título. MS M/Z (MH<sup>+</sup>) 452. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.0 (d, 2H); 7.35-7.1 (Ar, 12H); 4.3 (t, 2H); 2.8 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.4 (bd, 2H); 2.3-2.2 (m, 3H); 1.8 (m, 2H); 1.6 (m, 3H); 1.3 (q, 3H).

#### Procedimiento D

##### **4-[(8-Fenetil-8-asabicciclo[3.2.1] oct-3-ilideno)fenilmetil] ácido benzoico**

Una mezcla de 22 g (0.048 mole) de etil 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo[3.2.1] oct 3-ilideno) fenilmetil] benzoato, 86 mL de 3N NaOH y 200 mL de ETOH se colocó al reflujo por 1 h. Después de enfriar la mezcla, se acidificó con HCl concentrado. El solvente se decantó y se retiró de la goma formada. Dicha goma se trituró con Et<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O/HCl y se colocó en un horno de secado durante la noche a 45°C para obtener 19.2 g de 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo [3.2.1] oct-3- ilideno)fenilmetil] ácido benzoico; mp. 285-290°C. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 425. <sup>1</sup>H NMR δ 7.9 (d, 2H); 7.4-7.2 (ar, 12H); 3.7 (bs, 2H); 3.0 (bs, 4H); 2.8 (bd, 2H); 2.2 (t, 2H); 2.0 (m, 2H); 1.65 (m, 2H).

#### Procedimiento E

##### **4-[(8-Fenetil-8-asabicciclo[3.2.1] oct-3-ilideno)fenilmetil]cloruro de benzoilo**

Una mezcla de 6 g (0.014 mole) de 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3- ilideno) fenilmetil] ácido benzoico, 20 ml de CHCl<sub>3</sub> y 3 mL (0.042 mole) de cloruro de tionil se colocaron a reflujo por 1.5 h. El solvente se evaporo al vacío para obtener 6.2 g de 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo[3.2.1] oct-3- ilideno) fenilmetil] cloruro de benzoilo. MS m/z (MH<sup>+</sup>) de CH<sub>3</sub>OH extinguidor 437.

**Ejemplo 26****N-Etil-4-[(8-fenetil-8-asabicyclo[3.2.1]oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida**

Una mezcla de 11.4 g (0.14 mole) hidrocloreto de etilamina y 150 mL de NaOH 3N y 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de 4.7 g (0.015 mole) de 4-[(8-fenetil-8-asabicyclo[3.2.1]oct-3-ilideno) fenilmetil] cloruro de benzoilo, preparada utilizando el Procedimiento E en 60 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Luego de completar la mezcla, se retiró el baño de hielo y se colocó la reacción bajo agitación a temperatura ambiente por 2 h. Se separaron los compuestos orgánicos, se lavaron con agua, y salmuera y se secaron sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . El solvente se evaporó al vacío y se transformó en una sal HCl con  $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$  para producir 1.86g de N-etil-4-[(8-fenetil-8-asabicyclo[3.2.1]oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida; mp 296-298°C (Decomp). MS M/Z (MH<sup>+</sup>) 451. <sup>1</sup>H NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.5 (ar, 1 H); 7.8 (d, 2H); 7.4-7.1 (ar, 12H); 4.05 (bs, 2H); 3.4-3.2 (m, 3H); 3.1 (s, 3H); 2.9 (d, 2H); 2.4-2.1 (m, 4H); 1.8 (m, 2H); 1.1 (t, 3H).

**Ejemplo 27****(-)-4-[[8-Fenetil-8-asa (1R,5S) bicyclo [3.2.1]oct-3-ilideno] fenilmetil] benzamida**

4-[[8-Fenetil-8-asa (1R,5S) bicyclo [3.2.1] oct-3-ilideno] fenilmetil] benzamida fue sometida a cromatografía en una columna CHIRALPAK® Ad™ y extraída con  $\text{EtOH} + 0.1\%$  dea. El primer enantiómero obtenido se retiró y se mezcló con ácido clorhídrico con  $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ .  $[\alpha]_D^{25} = -9.70^\circ$ . MS m/z (MH<sup>+</sup>) 451. <sup>1</sup>H NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.5 (ar, 1 H); 7.8 (d, 2H); 7.4-7.1 (ar, 12H); 4.05 (bs, 2H); 3.4-3.2 (m, 3H); 3.1 (s, 3H); 2.9 (d, 2H); 2.4-2.1 (m, 4H); 1.8 (m, 2H); 1.1 (t, 3H).

**Ejemplo 28****(+)-4-[[8-Fenetil-8-asa (1S,5R) bicyclo [3.2.1] oct-3-ilideno] fenilmetil] benzamida**

El segundo enantiómero obtenido del ejemplo anterior se retiró de la reacción y se mezcló con ácido clorhídrico con  $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ .  $[\alpha]_D^{25} = +9.30^\circ$ . MS m/z (MH<sup>+</sup>) 451. <sup>1</sup>H NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.5 (ar, 1 H); 7.8 (d, 2H); 7.4-7.1 (ar, 12H); 4.05 (bs,

2H); 3.4-3.2 (m, 3H); 3.1 (s, 3H); 2.9 (d, 2H); 2.4 -2.1 (m, 4H); 1.8 (m, 2H); 1.1 (t, 3H).

**Ejemplo 29**

**4-[(8-Fenetil-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno)  
fenilmetil] benzamida clorhídrico [1:1].**

Una muestra de 1.5g (0.0034 mol) de 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo[3.2.]oct-3-10 ilideno) fenilmetil] cloruro de benzoilo se colocó en enfriamiento en un baño de hielo. Luego se añaden 30 mL de NH<sub>4</sub>OH gota a gota. El baño se retiró y la mezcla se colocó en agitación a temperatura ambiente durante 2h. El sólido fue filtrado y secado. El producto se paso luego a través de un Biotage Flash 40 L (sílica gel, 9: 1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH). A partir de la conversión a su sal HCl y la recristalización a partir de EtOH/Et<sub>2</sub>O se obtuvo 0.45 g de 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3- ilideno) fenilmetil] benzamida; mp. 210-212°C. MS M/Z (MH<sup>+</sup>) 423. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ 7.95 (s, 1H); 7.9 (d, 2H); 7.4-7.2 (ar, 12H); 4.05 (bs, 1 H); 3.6 (q, 2H); 2.9 (d, 2H); 2.4-2.1 (m, 5H); 1.8 (m, 3H); 1.1 (t, 3H).

**Ejemplos 30-47**

**N,N-R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>-4-[(8-Fenetil-8-asabicciclo[3.2.1]  
oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamidas**

Utilizando el método del ejemplo 26 y reemplazando la amina apropiada por hidrocloruro de etilamina, se preparo el compuesto mencionado en el título.

| Ex | Amina                     | CIMS (MH <sup>+</sup> ) |
|----|---------------------------|-------------------------|
| 30 | morfolina                 | 493                     |
| 31 | diisopropilamina          | 506                     |
| 32 | bis(metoxietil)amina      | 538                     |
| 33 | pirrolidina               | 477                     |
| 34 | cis-2,6-dimetilpiperidina | 519                     |
| 35 | N-etil-N-(metilalil)amina | 505                     |

|    |                                   |     |
|----|-----------------------------------|-----|
| 36 | dipropilamina                     | 507 |
| 37 | t-butilamina                      | 479 |
| 38 | 2-fluoroetilamina                 | 469 |
| 39 | 2-aminotiazole                    | 507 |
| 40 | 2-metoxietilamina                 | 481 |
| 41 | (1 H-benzimidazol-2-ilmetil)amina | 553 |
| 42 | ciclohexilamina                   | 505 |
| 43 | anilina                           | 499 |
| 44 | histamina                         | 517 |
| 45 | ciclopropilamina                  | 463 |
| 46 | N,N-(dimetilaminopropil)amina     | 508 |
| 47 | N-etil-N-(hidroxietil)amina       | 495 |

Procedimiento F

8-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-8-asabicciclo[3.2.1]octan-3-ona

Una muestra de 41g de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0.32 ml) se suspendió en 300 mL de H<sub>2</sub>O y se adicionaron 40 mL de ácido o-fosfórico. La mezcla se mantuvo en agitación por 3 h y luego se llevo a un pH de 7 adicionando NaOH 3N. Se adicionaron a la mezcla muestras de ácido di carboxílico acetona (51 g, 0.1 5 mol) y (3,4-metilenodioxi) fenetilamina (20 g, 0. 1 2 mol) , manteniendo la agitación a 25°C por dos días. La mezcla se llevo a pH básico adicionando 100 mL de 3N NAOH, para ser luego extraída con EtOAc, lavada con salmuera, secada sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y concentrada. El residuo se sometió a una cromatografía flash utilizando acetona al 20% en hexano, obteniendo un sólido cristalino. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 274. <sup>1</sup>H NMR 300 MHz (CDC13) 5 6.6 (m, 3H), 5.9 (s, 2H), 3.5 (br. m, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.65 (dd, 2H), 2.2 (d, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.7 (q, 2H).

Procedimiento G

Etil [[8-(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-8-asabicciclo[3:2:1]oct-3-ilideno] fenilmetil] benzoato

Siguiendo el protocolo del procedimiento C y reemplazando 8-(2-benzo [1,3]dioxol-5-iletíl)-8-asabíciclo [3.2.1] octan-3-ona por 8-fenetíl-8 asabíciclo [3.2.1] octan-3-ona, se obtuvo el compuesto mencionado en el título. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 496.

#### Procedimiento H

##### **[[8-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-8-asabíciclo[3:2:1] oct-3-ilideno]fenilmetil] ácido benzoico**

Siguiendo el protocolo del procedimiento D y reemplazando el compuesto etil-[[8-(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-8-asabíciclo[3:2:1] oct-3-ilideno] fenilmetil] benzoato por etil-4-[(8-fenetíl-8-asabíciclo [3.2. 1 ] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzoato, se obtuvo el compuesto mencionado en el título. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 468

#### Procedimiento J

##### **[[8-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-8-asabíciclo[3:2:1] oct-3-ilideno]fenilmetil]cloruro de benzoilo**

Siguiendo el protocolo del procedimiento E y reemplazando el compuesto [[8-(2-benzo [1,3]dioxol-5-iletíl)-8-asabíciclo[3:2:1]oct-3-ilideno]fenilmetil] ácido benzoico por 4-[(8- fenetil-8-asabíciclo[3.2.1] oct-3-ilideno)fenilmetil]ácido benzoico, se obtuvo el compuesto mencionado en el título

#### Ejemplo 48

##### **N-Etl-[[8-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-8-asabíciclo[3:2:1] oct-3-ilideno)fenilmetil]benzamida**

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 23 y reemplazando [[8-(2benzo [1,3] dioxol-5-iletíl)-8-asabíciclo [3:2:1] oct-3 ilideno] fenilmetil] cloruro de benzoilo por 4-[(8-fenetíl-8-asabíciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] cloruro de benzoilo, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 495.

Ejemplo 49

**N,N-Dietil-[[8-(2-Benzo[1,3]di x 1-5-iletil)-8-asabicciclo[3:2:1]  
oct-3-ilideno]fenilmetil]benzamida**

Seguendo el procedimiento del ejemplo 23 y reemplazando el compuesto [[8-(2-benzo [1,3]dioxol-5-iletil)-8-asabicciclo[3:2: 1 ]oct-3-ilideno] fenilmetil] cloruro de benzoilo por 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] cloruro de benzoilo y dietil amina por hidrocioruro de etilamina, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH+) 523.

Procedimiento K

**Etil 4-[(8-metil-8-asabicciclo [3.2.1]  
oct-3-ilidene) fenilmetil] benzoato**

Seguendo el protocolo del procedimiento C y reemplazando tropinona por 8-fenetil-8-asabicciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH+) 362.

Procedimiento L

**4-[(8-Metil -8-asabicciclo[3.2.1 ]  
oct-3-ilideno)fenilmetil]ácido benzoico**

Seguendo el protocolo del procedimiento D y reemplazando etil 4-[(8-metil-8-asabicciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzoato por etil 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzoato, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH+) 334

Procedimiento M

**4-[(8-Metil-8-asabicciclo[3.2.1  
oct-3-ilideno)fenilmetil]cloruro de benzoilo**

Seguendo el protocolo del procedimiento E y reemplazando el compuesto 4-[(8-metil-8-asabicciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] ácido benzoico por 4-[(8-

fenetil-8-asabíciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] ácido benzoico, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo.

#### Ejemplo 50

##### **N-Etl-4-[(8-Metil-8-asabíciclo[3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida**

Siguiendo el protocolo del ejemplo 26 y reemplazando 4-[(8-metil-8- asabíciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] cloruro de benzoilo por 4-[(8fenetil-8-asabíciclo [3.2.1]oct-3-ilideno)fenilmetil]cloruro de benzoilo, se obtuvo el compuesto mencionado en el título. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 361.

#### Ejemplo 51

##### **N-Etl-4-[(8-asabíciclo[3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida**

Siguiendo el protocolo del ejemplo 2 y reemplazando el compuesto N-etil-4-[(8-metil-8-asabíciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida por N,N-dietil-4-[(8metil-8-asabíciclo[3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida, se obtuvo el compuesto mencionado en el título. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 347.

#### Ejemplo 52

##### **N-Etl-4-[(8-alli-8-asabíciclo[3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida**

Siguiendo el protocolo del ejemplo 6 y reemplazando el compuesto N-etil-4-[(8-Asabíciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida por N, N-dietil-4-[(8-asabíciclo [3.2.1] oct-3-ilideno) fenilmetil] benzamida, se obtuvo el compuesto mencionado en el título MS m/z (MH<sup>+</sup>) 387.

#### Procedimiento N

##### **8-[2-(4-Metoxifenil)etil]-8-asabíciclo[3:2:1]octan na**

Seguendo el protocolo del procedimiento F y reemplazando el compuesto (4-metoxi) fenetilamina por (3,4-metilenodioxo) fenetilamina, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 260.

#### Procedimiento O

**Etil 4-[[8-[2-(4-metoxifenil)etil]-8-asabíciclo[3:2:1]  
oct-3-ilideno]fenilmetil]benzoato**

Seguendo el protocolo del procedimiento C y reemplazando el compuesto 8-[2-(4-metoxifenil)etil]-8-asabíciclo[3:2:1] octanona por 8-fenil-8-asabíciclo[3.2.1] octan-3-ona, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 482.

#### Procedimiento P

**4-[[8-[2-(4-Metoxifenil)etil]-8-asabíciclo[3:2:1]  
oct-3-ilideno]fenilmetil]ácido benzoico**

Seguendo el protocolo del procedimiento D y reemplazando el compuesto etil 4-[[8-[2-(4-metoxifenil)etil]-8-asabíciclo[3:2:1]oct-3-ilideno]fenilmetil]benzoato por etil 4-[(8-fenil-8-asabíciclo[3.2.1]oct-3-ilideno)fenilmetil]benzoato, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo.

#### Procedimiento Q

**4-[[8-[2-(4-Metoxifenil)etil]-8-asabíciclo[3:2:1]  
oct-3-ilideno]fenilmetil]cloruro de benzoilo**

Seguendo el protocolo del procedimiento E y reemplazando 4-[[8-[2-(4-metoxifenil)etil]-8-asabíciclo[3:2:1]oct-3-ilideno]fenilmetil]ácido benzoico por 4-[(8-fenil-8-asabíciclo[3.2.1]oct-3-ilideno)fenilmetil]ácido benzoico, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo.

#### Ejemplo 53

**N,N-Dietil-4-[[8-[2-(4-metoxifenil)etil]-8-asabíciclo[3:2:1]  
ct-3-ilideno]fenilmetil]benzamida**

Siguiendo el protocolo del procedimiento F y reemplazando 4-[[8-[2-(4-metoxifenil) etil]-8-asabicciclo[3:2:1]oct-3-ilideno]fenilmetil] cloruro de benzoilo por 4-[(8-fenetil-8-asabicciclo[3.2.1]oct-3-ilideno) fenilmetil] cloruro de benzoilo, se obtuvo el compuesto mencionado en el titulo del ejemplo. MS m/z (MH+) 509.

**Ejemplos 54-63**

**N,N-DI-R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> -[[8-[2-(4-metoxifenil)etil]-8-asabicciclo[3:2:1]  
oct-3-ilidenolfenilmetil]benzamidas**

Utilizando el método del ejemplo 26 y reemplazando el material del Procedimiento Q por el material del Procedimiento E, se prepararon los siguientes compuestos

| Ex | Amina                        | CIMS (MH+) |
|----|------------------------------|------------|
| 54 | morfolina                    | 523        |
| 55 | etilamina                    | 481        |
| 56 | bis(metoxietil)amina         | 569        |
| 57 | pirrolidina                  | 507        |
| 58 | cis-2,6-dimetilpiperidina    | 549        |
| 59 | N-etil-(N-metilalil)amina    | 535        |
| 60 | di-n-propilamina             | 537        |
| 61 | 2,2,6,6-tetrametilpiperidina | 577        |
| 62 | di-2-propilamina             | 537        |

**Procedimiento R**

**N-Etíl-4-(4-metoxibenzollo)benzamida**

Siguiendo el protocolo del procedimiento A y reemplazando 4-(4-metoxibenzoilo) ácido benzoico por ácido 4-benzoilbenzoico y hidroccloruro de etilamina por dietilamina, se obtuvo el compuesto mencionado en el titulo del ejemplo. MS M/Z (MH+) 284.

### Ejemplo 63

#### **N-Etil-4-[(4-metoxifenil)-(8-metil-8-asabicciclo[3:2:1]oct-3-ilideno)metil]benzamida**

Siguiendo el protocolo del ejemplo 1 y reemplazando el compuesto N-etil-4-(4-metoxibenzoilo) benzamida por N, N -dietil-4-benzoilbenzamida, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 391.

### Procedimiento S

#### **2,2,2-Tricloroetil 3-[(etilcarbamoilfenil)-(4-metoxifenil)metileno]-8-asabicciclo[3:2:1]octanocarboxilato**

Una solución con 1.95 g (5.0 mmol) de N-etil-4-[(4-metoxifenil)-(8-metil-8-asabicciclo [3:2:1]oct-3-ilideno)metil] benzamida, 1.03 mL (7.5 mmol) de 2,2,2-tricloroetil cloroformato y 0.43 mL (2.5 mmol) de diisopropiletilamina se colocó bajo agitación en 50 mL de benceno y se le adicionó 1.38 g (10 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se calentó bajo reflujo por 18 h. Posteriormente se adicionaron otros 0.51 mL de (3.75 mmol) de 2,2,2-tricloroetil cloroformato y 0.21 mL (1.25 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla siguió en calentamiento por reflujo por otras 3h. La reacción fue enfriada y vertida en H<sub>2</sub>O. La capa orgánica fue lavada con HCl diluido y salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada para obtener 2.09 g de una goma amarilla. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 553. <sup>1</sup>H NMR 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.7 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.2 br. s, 1 H), 4.9 (d, 1 H), 4.7 (d, 1 H), 4.3 (br. m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (q, 2H), 2.4 (br. m, 4H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.2 (t, 5 3H).

### Procedimiento T

#### **2,2,2-Tricloroetil 3-[(etilcarbamoilfenil)-(4-hidroxifenil)metileno]-8-asabicciclo[3:2:1]octanocarboxilato**

Una solución de 1.03 g (1.82 mmol) de 2,2,2-tricloroetil 3- [(etilcarbamoilfenil)-(4-metoxifenil)metileno]-8-asabíciclo [3:2:1] octanocarboxilato en 10 mL de  $\text{CHCl}_3$  se enfrió a  $-60^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  y se adicionaron gota a gota 9.1 mL de BBr 1M, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a  $25^\circ\text{C}$  por 18 h. Se adicionó a la mezcla  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se evaporó el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se recolectó 1 g de sólido.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.2 (br. s, 1 H), 4.9 (d, 1 H), 4.7 (d, 1 H), 4.4 (br. m, 2H), 3.4 (q, 2H), 2.4 (b r. m, 4 H), 1.9 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H).

#### Ejemplo 64

#### **4-[(8-Asabíciclo[3:2:1]oct-3-ildeno)-(4-hidroxifenil)metil]-N-etilbenzamida**

Una muestra de 0.73 g (11 mmol) de ceniza de zinc se adicionó a una solución de 0.89 g (1.61 mmol) de 2,2,2-tricloroetil 3-[(etilcarbamoilfenil)-(4-hidroxifenil)metileno]-8-asabíciclo [3:2:1]octanocarboxilato en 9 mL de HOAc glacial. La mezcla fue sometida a calentamiento bajo reflujo por 5 h y luego de su enfriamiento, se removieron los sólidos por filtración y se lavaron con HOAc. El solvente fue evaporado para ser luego adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La mezcla fue extraída seis veces con EtOH al 20% en  $\text{CHCl}_3$ . La solución fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrada. El residuo se cristalizó a partir de EtOH/2-PrOH para obtener 0.24 g de un sólido blanco. MS  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) 363.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.5 (t, 1 H), 7.8 (d, 2 H), 7.2 (d, 2 H), 6.9 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 3.3 (br. m, 4H), 2.2 (br. m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.1 (t, 3H).

#### Procedimiento U

#### **N-Dietil-4-(4-metoxibenzilo)benzamida**

Una mezcla de 0.75 g (5.5 mmol) de ácido 4-metoxibencenoborónico, 1.5 g (5 mmol) N,N-dietil-4-iodobenzamida, 0.1 g (0.15 mmol) bistrifenilfosfina paladio (II) bicloruro y 2.07 g (15 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 30 mL de anisole fue sometido a un baño de monóxido de carbono y luego calentado a  $80^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de CO por 5h. La mezcla se filtró posteriormente, y su solvente fue evaporado. El residuo fue sometido a cromatografía flash con acetona al 20% en hexano, para obtener el compuesto mencionado en el título. MS  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) 312.

Ejemplo 65

**N,N-Dietil-4-[(4-metoxifenil)-(8-metil-8-asabicciclo[3:2:1]  
oct-3-ilideno)metil]benzamida**

Siguiendo el protocolo del ejemplo 1 y reemplazando el compuesto N,N-dietil-4-(4-metoxibenzilo) benzamida por N,N-dietil-4-benzoilbenzamida, se obtuvo el compuesto mencionado en el título. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 419.

Procedimiento V

**2,2,2-Tricloroetil 3-[(dietilcarbamoilfenil)-  
(4-metoxifenil)metileno]-8-asabicciclo[3:2:1]octanocarboxilato**

Siguiendo el protocolo del procedimiento S y reemplazando N,N-dietil-4-[(4-metoxifenil)-(8-metil-8-asabicciclo[3:2:1] oct-3-ilideno) metil] benzamida por N-etil-4-[(4-metoxifenil)-(8-metil-8-asabicciclo[3:2:1] oct-3 ilideno) metil]benzamida, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo.

Procedimiento W

**2,2,2-Tricloroetil 3-[(dietilcarbamoilfenil)-  
(4-hidroxifenil)metileno]-8-asabicciclo[3:2:1] octanocarboxilato**

Siguiendo el protocolo del procedimiento T y reemplazando el compuesto 2,2,2-tricloroetil 3-[(dietilcarbamoilfenil)-(4-metoxifenil) metileno]-8-asabicciclo [3:2:1] octanocarboxilato por 2,2,2 tricloroetil 3-[(etilcarbamoilfenil)-(4-metoxifenil)metileno]-8-asabicciclo [3:2:1] octanocarboxilato, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo.

Ejemplo 66

**4-[(8-Asabicciclo[3:2:1]oct-3-ilideno)-  
(4-hidroxifenil)metil]-N-dietilbenzamida**

Siguiendo el protocolo del ejemplo 64 y reemplazando 2,2,2-tricloroetil 3-[(dietilcarbamoilfenil) - (4 - hidroxifenil ) metileno ] - 8 -asabicio [3:2:1] octanocarboxilato por 2,2,2-tricloroetil 3-[(etilcarbamoilfenil)-(4-hidroxifenil) metileno] -8-asabicio[3:2:1]octanocarboxilato, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH+) 391.

#### Ejemplo 67

**N,N-Dietil-4-[(4-metoxifenil)-[8-[2-(4-metoxifenil)etil]-8-asabicio[3:2:1]oct-3-ilideno] metil] benzamida**

Siguiendo el protocolo del ejemplo 1 y reemplazando el compuesto 8-[2-(4-metoxifenil) etil]-8-asabicio [3:2:1] octanona por tropinona, se obtiene el compuesto mencionado en el título. MS m/z (MH+) 539.

#### Ejemplo 68

**N,N-Dietil-4-[(4-hidroxifenil)-[8-[2-(4-hidroxifenil)etil] 8-asabicio[3:2:1]oct-3-ilideno]metil]benzamida**

Siguiendo el protocolo del ejemplo 64 y reemplazando el compuesto N,N-dietil-4-[(4metoxifenil)-[8-[2-(4- metoxifenil) etil] - 8 - asabicio [3:2:1 ] oct-3-ilideno] metil] benzamida por 2,2,2-tricloroetil 3-[(etilcarbamoilfenil)-(4-hidroxifenil) metileno]-8-asabicio[3:2:1] octanocarboxilato, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH+) 511.

#### Ejemplo 69

**N-Etil-4-[[8-[2-(4-hidroxifenil)etil]-8-asabicio[3:2:1] oct-3-ilideno]fenil]metil]benzamida**

Siguiendo el protocolo del procedimiento T y reemplazando el compuesto N-etil-4-[[8-[2-(4 metoxifenil) etil]-8-asabicio [3:2:1] oct-3-ilideno] fenil]metil benzamida por 2,2,2-tricloroetil 3-[(etilcarbamoilfenil)-(4-metoxifenil)metileno]-8-asabicio [3:2:1] octanocarboxilato, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH+) 467.

### **Ejemplo 70**

#### **N,N-Dietil-4-[[8-[244-hidroxi]fenil]etil]-**

#### **8-asabíciclo[3:2:1]oct-3-ilideno]fenilmetil]benzamida**

Siguiendo el protocolo del procedimiento T y reemplazando N,N-dietil-4-[[8-[2-(4-metoxifenil) etil]-8-asabíciclo [3:2:1]oct-3-ilideno] fenilmetil] benzamida por 2,2,2-tricloroetil 3- [(etilcarbamoilfenil) - (4-metoxifenil) metileno]-8-asabíciclo [3:2:1] octanocarboxilato, se obtuvo el compuesto mencionado en el título del ejemplo. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 495.

### **Ejemplos Biológicos**

#### ***Pruebas de emisión para los enlaces de receptores $\delta$ -opiáceos y $\mu$ -opiáceos***

#### ***Pruebas sobre enlaces de los receptores $\delta$ -opiáceos en los cerebros de ratas***

La actividad analgésica de los compuestos de la invención se demostró con una prueba sobre enlaces de los receptores  $\delta$ -opiáceos en los cerebros de ratas, tal como se describe a continuación:

#### **Procedimiento**

Se da muerte por dislocación cervical a ratas Wistar machos, (150-250 g, VAF, Chades River, Kingston, NY). Los cerebros de dichas ratas son removidos y colocados inmediatamente en hielo Tris HCl buffer (50 mM, f 7.4). El procencéfalo se separa del resto del cerebro por una corte transversal coronal, empezando dorsalmente en el colicuelo y pasando ventralmente a través de la unión del cerebro medio con la sección pónica. Después de la disección los procencéfalos se homogenizan en Tris buffer en un vaso homogenizador de Teflón ®. Esta sustancia homogenizada se diluye a una concentración de 1 g de tejido procencéfalo por 100 mL de Tris buffer y es centrifugada a 39,000 X G por 10 min. El pelet es de nuevo suspendido en el mismo volumen de Tris buffer con algunas pulsos breves del homogenizador Polytron. Esta preparación particular se utiliza para las pruebas de enlaces de receptores  $\delta$ -opiáceos. Se prosigue con un ligante peptídico  $\delta$ -selectivo [<sup>3</sup>H]DPDPE a

25°C; los contenidos del tubo son filtrados utilizando las hojas de filtro Whatman GF/B en un recolector celular Brandel. Los tubos y filtros se lavan tres veces con 4 mL de 10 mM HEPES (pH 7.4), para así determinar la radioactividad asociada con los círculos del filtro, utilizando la Formula 989 de fluido centellante en un contador de centellas (New Engly Nuclear, Boston, MA)

#### **Análisis**

Los datos son utilizados para calcular ya sea el porcentaje de inhibición comparado con el control de enlace (cuando una y única concentración del compuesto de prueba se evalúa), o un valor de  $K_i$  (cuando se prueba un rango de concentración)

El porcentaje de inhibición fue calculado de la siguiente manera:

$$\frac{1 - [(\text{compuesto de prueba dpm} - \text{no específico dpm})]}{(\text{total dpm} - \text{no específico dpm})} \times 100\%$$

El valor  $K_i$  se calcula utilizando el programa de análisis de datos LIGAND (Munson, P.J. y Rodbard, D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980)

La tabla 3 muestra la actividad biológica ( en valores de  $K_i$ ) para soluciones r 10nM del presente compuestos, de la forma como son medidas en las pruebas de enlaces de receptores  $\delta$  -opiáceos en cerebros de ratas

**Tabla 3**

| <b>Ejemplo #</b> | <b><math>\delta K_i</math> (nM)</b> | <b>Ejemplo #</b> | <b><math>\delta K_i</math> (nM)</b> | <b>Ejemplo #</b> | <b><math>\delta K_i</math> (nM)</b> |
|------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| 1                | 1.2                                 | 25               | 9.9                                 | 48               | 48.2                                |
| 2                | 0.1                                 | 26               | 7.5                                 | 49               | 4.96                                |
| 3                | 0.023                               | 27               | 46.7                                | 50               | 8.5                                 |

|    |       |    |      |    |      |
|----|-------|----|------|----|------|
| 4  | 0.36  | 28 | 4.7  | 51 | 5.7  |
| 5  | 0.06  | 29 | 35.9 | 52 | 0.75 |
| 6  | 0.025 | 30 | 35.2 | 53 | 2.9  |
| 7  | 2.6   | 31 | 49   | 54 | 57   |
| 8  | 13    | 32 | 16.6 | 55 | 225  |
| 9  | 3.5   | 33 | 24   | 56 | 24   |
| 10 | 1.4   | 34 | 11   | 57 | 1.5  |
| 11 | 0.38  | 35 | 2.9  | 58 | 18   |
| 12 | 18.5  | 36 | 7.4  | 59 | 3.9  |
| 13 | 6.3   | 37 | 352  | 60 | 1.2  |
| 14 | 1.1   | 38 | 32   | 61 | 15.5 |
| 15 | 6.8   | 39 | 49   | 62 | 30.7 |
| 17 | 0.23  | 40 | 102  | 64 | 4.5  |
| 18 | 0.39  | 41 | 331  | 66 | 0.58 |
| 19 | 0.7   | 42 | 924  | 67 | 24.7 |
| 20 | 0.01  | 43 | 1520 | 68 | 0.41 |
| 21 | 0.56  | 44 | 178  | 69 | 1.08 |
| 22 | 92    | 45 | 19.8 | 70 | 0.7  |
| 23 | 0.23  | 46 | 404  |    |      |
| 24 | 42.1  | 47 | 3.2  |    |      |

***Pruebas sobre enlaces de los receptores  $\delta$ -opiáceos en los cerebros de ratas***

La actividad analgésica de los compuestos de la invención se demuestra con las Pruebas sobre enlaces de los receptores  $\delta$ -opiáceos en los cerebros de ratas como se describe a continuación:

**Procedimiento**

Se da muerte por dislocación cervical a ratas Wistar machos, (150-250 g, VAF, Chades River, Kingston, NY). Los cerebros de dichas ratas son removidos y colocados inmediatamente en hielo Tris HCl buffer (50 mM, f 7.4). El

procencéfalo se separa del resto del cerebro por una corte transversal coronal, empezando dorsalmente en el colicuelo y pasando ventralmente a través de la unión del cerebro medio con la sección pónica. Después de la disección los procencéfalos se homogenizan en Tris buffer en un vaso homogenizador de Teflón ®. Esta sustancia homogenizada se diluye a una concentración de 1 g de tejido procencéfalo por 100 mL de Tris buffer y es centrifugada a 39,000 X G por 10 min. El pelet es de nuevo suspendido en el mismo volumen de Tris buffer con algunas pulsos breves del homogenizador Polytron. Esta preparación particular se utiliza para las pruebas de enlaces de receptores  $\delta$  - opiáceos. Se prosigue con un ligante peptídico  $\delta$  - selectivo [ $^3\text{H}$ ]DPDPE a 25°C; los contenidos del tubo son filtrados utilizando las hojas de filtro Whatman GF/B en un recolector celular Brandel. Los tubos y filtros se lavan tres veces con 4 mL de 10 mM HEPES (pH 7.4), para así determinar la radioactividad asociada con los círculos del filtro, utilizando la Formula 989 de fluido centellante en un contador de centellas (New Engly Nuclear, Boston, MA)

### Análisis

Los datos son utilizados para calcular ya sea el porcentaje de inhibición comparado con el control de enlace (cuando una y única concentración del compuesto de prueba se evalúa), o un valor de  $K_i$  (cuando se prueba un rango de concentración)

El porcentaje de inhibición fue calculado de la siguiente manera:

$$\frac{1 - [(\text{compuesto de prueba dpm} - \text{no específico dpm})]}{(\text{total dpm} - \text{no específico dpm})} \times 100\%$$

El valor  $K_i$  se calcula utilizando el programa de análisis de datos LIGAND (Munson, P.J. y Rodbard, D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980)

**Pruebas de constricción abdominal inducida por bromuro de acetilcolina en ratones**

La actividad analgésica de los compuestos de la invención esta además demostrada por las pruebas de constricción abdominal inducida por bromuro de acetilcolina, en ratones como se describe a continuación

#### **Procedimiento**

Las pruebas de constricción abdominal inducida por bromuro de acetilcolina en ratones (como son descritas por Collier et al. en Brit. J. Pharmacol. Chem. Ther., 1968, 32: 295-310 con modificaciones menores) fueron utilizadas para determinar la potencia analgésica de los compuestos de la Formula (I). Las drogas o vehículos apropiados ensayados fueron administrados de forma oral (p.o.) y 30 min mas tarde el animal recibió una inyección intraperitoneal (i.p.) de 5.5 mg/kg bromuro de acetilcolina (Mateson, Coleman y Bell, East 10 Rutherford, NJ). El ratón fue luego colocado en grupos de a tres dentro de recipientes de campana de vidrio y observado por un periodo de observación de 10 min de la presencia de alguna respuesta de constricción abdominal (definida como una onda de constricción y elongación pasando caudalmente a lo largo de la pared abdominal, y acompañada por una torsión del tronco y seguido por una extensión de las patas traseras. Para compuestos del presente invento, el porcentaje de inhibición de la respuesta a estímulos dolorosos (equivalente al % de analgesia), fue calculado como se presenta a continuación:

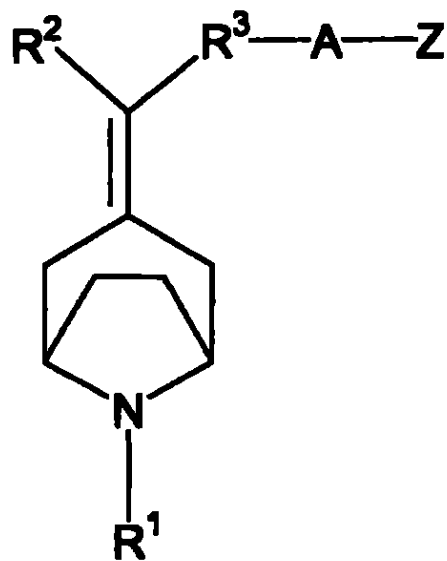
**% de Inhibición de respuesta (i.e., % analgesia) =**

$$\frac{(\text{No. respuestas animales controladas} - \text{No. respuestas animales en tratamiento de droga}) \times 100}{\text{No. de reacciones animales controladas}}$$

Como resultado de la prueba de constricción abdominal inducida por bromuro de acetilcolina en ratones, el compuesto del ejemplo 1 obtuvo una medición de 87% de inhibición a una dosis de 150  $\mu$ mole/Kg p.o.

**LO QUE SE REIVINDICA ES:**

1. Un compuesto modulador receptor opiáceo seleccionado del grupo formado por un compuesto modulador recepto  $\delta$  -opiáceos y un  $\mu$  - opiáceos representado por la Formula (I):



(I)

en donde:

R¹ se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, C<sub>1-8</sub> alquil, halo<sub>1-3</sub> (C<sub>1-8</sub>) alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi(C<sub>2-8</sub>)alquenil, C<sub>2-8</sub>alquinil, C<sub>1-8</sub>alcoxi (C<sub>2-8</sub>)alquinil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-8</sub>) alquil, cicloalquilcarbonil(C<sub>1-8</sub>)alquil, cicloalquil (C<sub>2-8</sub>) alquenil, cicloalquil (C<sub>2-8</sub>) alquinil, heterociclil, heterociclil (C<sub>1-8</sub>) alquil, heterocicliilcarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, heterociclil (C<sub>2-8</sub>) alquenil, heterociclil (C<sub>2-8</sub>) alquinil, aril, aril (C<sub>1-8</sub>) alquil, arilcarbonil (C<sub>1-8</sub>)alquil, aril (C<sub>2-8</sub>) alquenil, aril (C<sub>2-8</sub>) alquinil, arilaminocarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroaril (C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroarilcarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroaril (C<sub>2-8</sub>) alquenil, heteroaril (C<sub>2-8</sub>) alquinil, heteroarilaminocarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, (R¹)<sub>2</sub> -N-(1-8)alquil, R¹<sup>a</sup>-O-(C<sub>1-8</sub>)alquil, R¹<sup>a</sup>-S-(C<sub>1-8</sub>)alquil, R¹<sup>a</sup>-SO-(C<sub>1-8</sub>)alquil y R¹<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-8</sub>)alquil; donde: el radical heterociclil es substituido

opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub> alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub> alquil)amino, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub> alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub> alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, oxo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; y, donde los radicales aril y heteroaril están substituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo conformado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil) amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi;

R<sup>1a</sup> es seleccionado independientemente del grupo formado por hidrogeno, C<sub>1-6</sub> alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi C<sub>(1-6)</sub>alquil, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquil, halo<sub>1-3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquil, Halo<sub>1-3</sub>(C<sub>1-6</sub>) alcoxi(C<sub>1-6</sub>)alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>2-6</sub>alquinil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-6</sub>)alquil, heterocicli, heterocicli(C<sub>1-6</sub>)alquil, heterocicli(C<sub>1-6</sub>)alquenil, heterocicli(C<sub>1-6</sub>) alquinil, aril, aril(C<sub>1-6</sub>)alquil, aril(C<sub>1-6</sub>)alquenil, aril(C<sub>1-6</sub>)alquinil, arilcarbonil(C<sub>1-6</sub>) alquil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1-6</sub>)alquil, heteroaril(C<sub>1-6</sub>)alquenil, heteroaril(C<sub>1-6</sub>) alquinil y heteroarilcarbonil(C<sub>1-6</sub>)alquil; donde el radical heterocicli es substituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub> alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, oxo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; y, donde el radical aril y heteroaril son substituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub> alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub> alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi;

**R<sup>2</sup> se selecciona del grupo formado por los radicales aril y heteroaril sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; Alternativamente, cuando los radicales aril y heteroaril son reemplazados por dos sustituyentes unidos a los átomos adyacentes de carbono, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única y fusionada; en donde esta porción se selecciona del grupo formado por -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-5</sub>- y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O-,**

**R<sup>3</sup> se selecciona del grupo formado por aril y heteroaril sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes adicionales a la porción -A-Z seleccionada independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; alternativamente cuando los radicales aril y heteroaril son sustituidos con dos sustituyentes opcionales unidos a los átomos adyacentes de carbono, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única y fusionada; donde esta parte se selecciona del grupo formado por -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-5</sub>- y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O-;**

**A se selecciona del grupo formado por -C(=X)- y -SO<sub>2</sub>-;**

**X se selecciona del grupo formado por O y S;**

**Z se selecciona del grupo formado por -O(R<sup>4</sup>) y -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>);**

**R<sup>4</sup> se selecciona del grupo formado por hidrogeno, C<sub>1-8</sub>alquil (sustituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes halógenos), C<sub>1-8</sub>alcoxi(C<sub>1-8</sub>)alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-8</sub>)alquil, heterociclil, heterociclil (C<sub>1-8</sub>)alquil, aril, aril(C<sub>1-8</sub>)alquil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1-8</sub>)alquil, amino(C<sub>1-8</sub>)alquil, C<sub>1-8</sub> alquilamino(C<sub>1-8</sub>)alquil, di(C<sub>1-8</sub>)alquilamino(C<sub>1-8</sub>)alquil y hidroxil(C<sub>1-8</sub>)alquil; en donde el radical heterociclil se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, C<sub>1-8</sub>alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil, oxo y ciano; y, donde el radical aril es sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; y,**

**R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno, C<sub>1-8</sub>alquil (opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes halógenos) C<sub>1-8</sub>alcoxi(C<sub>1-8</sub>)alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-8</sub>)alquil, heterociclil, heterociclil(C<sub>1-8</sub>)alquil, aril, aril(C<sub>1-8</sub>)alquil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1-8</sub>) alquil, amino(C<sub>1-8</sub>)alquil, C<sub>1-8</sub>alquilamino(C<sub>1-8</sub>)alquil, di(C<sub>1-8</sub>)alquilamino(C<sub>1-8</sub>) alquil, aminoimino, aminocarbonil, aminocarbonil(C<sub>1-8</sub>)alquil, ariloxycarbonilamino (C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroariloxycarbonilamino (C<sub>1-8</sub>) alquil, hidroxil(C<sub>1-8</sub>)alquil y trifluoro(C<sub>1-4</sub>)alcoxi; donde el radical heterociclil es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil, oxo y ciano; y, donde el radical aril es opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; alternatively, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman una porción fusionada heterociclil opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno,**

hidroxi y ciano; y compuestos farmacéuticamente aceptados, tales como enantiómeros diastómeros y sus sales correspondientes

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^1$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{2-8}$ alquenil,  $C_{2-8}$ alquinil, cicloalquil, cicloalquil( $C_{1-8}$ )alquil, heterocicil, heterocicil( $C_{1-8}$ )alquil, heterocicilcarbonil( $C_{1-8}$ )alquil, aril( $C_{1-8}$ )alquil, arilcarbonil( $C_{1-8}$ )alquil, aril( $C_{2-8}$ )alquinil, arilaminocarbonil( $C_{1-8}$ )alquil, heteroaril( $C_{1-8}$ )alquil,  $(R^{1a})_2-N-(C_{1-8})$ alquil y  $R^{1a}-O-(C_{1-8})$ alquil; donde, el radical heterocicil se sustituye opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{1-8}$ alcoxi, halógeno, hidroxi, oxo y ciano; y, donde el radical aril es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{1-8}$ alcoxi, halógeno, hidroxi y ciano.
  
3. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^1$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, t-butil, n-hexil, butenil, alil, 3,3-dimetil, ciclopropil, ciclopropil( $C_{1-3}$ )alquil, ciclohexil, ciclohexil( $C_{1-3}$ )alquil, pirrolidinil, pirrolidinil( $C_{1-3}$ ) alquil, 1,3-dioxolanil( $C_{1-3}$ )alquil, 2-imidazolinil, 2-imidazolinil( $C_{1-3}$ )alquil, imidazolidinil, imidazolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, 2-pirazolinil, 2-pirazolinil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazolidinil, pirazolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperidinil, piperidinil( $C_{1-3}$ )alquil, morfolinil, morfolinil( $C_{1-3}$ )alquil, tiomorfolinil, tiomorfolinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperazinil, piperazinil( $C_{1-3}$ )alquil, [4-( $C_{1-3}$ )alquil-5-oxo-1,4-dihidrotetrazol-1-il] ( $C_{1-3}$ )alquil, piperonil, (1,3-benzodioxol-5-il)( $C_{2-3}$ )alquil,(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)carbonil( $C_{1-3}$ )alquil, (3,4 dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)carbonil( $C_{1-3}$ )alquil, benzil, fenil( $C_{2-3}$ )alquil, fenil( $C_{2-3}$ )alquinil, difenil( $C_{1-3}$ )alquil, fenilcarbonil( $C_{1-3}$ ) alquil, fenilaminocarbonil( $C_{1-3}$ )alquil, furil( $C_{1-3}$ )alquil, tienil( $C_{1-3}$ )alquil, pirrolil( $C_{1-3}$ ) alquil, oxazolil( $C_{1-3}$ )alquil, tiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, imidazolil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazolil( $C_{1-3}$ ) alquil, isoxazolil( $C_{1-3}$ )alquil, isotiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,2,3 oxadiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,2,3-triazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3,4-tiadiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, piridinil( $C_{1-3}$ )alquil, piridazinil ( $C_{1-3}$ )alquil, pirimidinil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazinil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3,5-triazinil ( $C_{1-3}$ ) alquil, indolil( $C_{1-3}$ )alquil, benzo[b]furil( $C_{1-3}$ )alquil, benzo[b]tienil ( $C_{1-3}$ )alquil,  $(R^{1a})_2-N-(C_{1-3})$  alquil y

- $R^{1a}O-(C_{1-3})$ alquil; en donde pirrolidinil, 2-imidazolinil, imidazolidinil, 2-pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil y piperazinil son sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados de oxo; y, donde el radical fenil es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por metil, etil, n-propil, n-butil, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, cloro, flúor, hidroxil y ciano.
4. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^1$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno, metil, n-propil, n-butil, alil, 3,3-dimetilalil, ciclopropilmetil, ciclohexiletil, 2-(4-etil-5-oxo-1,4-dihidrotetrazol-1-il)etil, piperonil, 2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil, 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil, 2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-2-oxoetil, benzil, fenetil, fenilpropil, fenoxietil, fenilcarbonilmetil, fenilcarboniletil, fenilaminocarbonilmetil, tienilmetil, tieniletil, imidazolilmetil, piridinilmetil y indoliletil; En donde el radical fenil se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por metoxi, flúor, hidroxil y ciano.
5. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^{1a}$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-8}$ alquil y aril; en donde el radical aril se sustituye opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$  alquil,  $C_{2-8}$ alquenal,  $C_{1-8}$  alcoxi, amino,  $C_{1-8}$ alquilamino, di ( $C_{1-8}$ alquil)amino,  $C_{1-8}$  alquilcarbonil,  $C_{1-8}$  alquilcarboniloxi,  $C_{1-8}$ alquilcarbonilamino,  $C_{1-8}$  alquiltio,  $C_{1-8}$  alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi.
6. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^{1a}$  se selecciona independientemente del grupo formado por hidrogeno, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, t-butil y fenil; de donde el radical fenil se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{1-8}$ alcoxi, di( $C_{1-8}$  alquil) amino, halógeno, trifluorometil y trifluorometoxi.

7. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^{1a}$  se selecciona independientemente del grupo formado por metil, etil y fenil.
8. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^2$  se selecciona del grupo formado por fenil, naftalenil, furil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-triazinil, indolil, benzo[b]furil y benzo[b]tienil sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-3}$ alquil,  $C_{2-3}$ alquenil,  $C_{1-3}$ alcoxi, amino,  $C_{1-3}$ alquilamino, di( $C_{1-3}$ alquil)amino,  $C_{1-3}$ alquilcarbonil,  $C_{1-3}$ alquilcarboniloxi,  $C_{1-3}$ alquilcarbonilamino, cloro, flúor, hidroxil, trifluorometil y trifluorometoxi.
9. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^2$  se selecciona del grupo formado por fenil, furil, tienil, piridinil y benzo[b]furil sustituidos opcionalmente por uno de los sustituyentes seleccionados del grupo formado por metil, etil, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilcarbonil, metilcarboniloxi, metilcarbonilamino, flúor, hidroxil, trifluorometil y trifluorometoxi.
10. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^2$  se selecciona de fenil sustituido opcionalmente por uno de los sustituyentes seleccionados del grupo formado por metoxi e hidroxil.
11. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^3$  se selecciona del grupo formado por fenil, naftalenil, furil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-triazinil, indolil, benzo[b]furil y benzo[b]tienil sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes además de la porción -A-Z seleccionada independientemente del grupo formado por metil, etil, n-propil, i-propil, alil, metoxi, etoxi, amino,

C<sub>1-3</sub>alquilamino, di(C<sub>1-3</sub>)alquilamino, C<sub>1-3</sub> alquilcarbonil, C<sub>1-3</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-3</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-3</sub>alquilaminocarbonil, C<sub>1-3</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-3</sub>alquiltio, C<sub>1-3</sub>alquilsulfonil, cloro, flúor, hidroxí, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; Alternativamente, cuyo fenil es sustituido con dos sustituyentes opcionales unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos un parte única y fusionada; donde dicha parte se selecciona del grupo formado por -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>- y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub> O-'

12.El compuesto de la reivindicación 1 donde R<sub>3</sub> es fenil sustituido con la porción -A-Z en la posición 3 o 4

13.El compuesto de la reivindicación 1 donde A es -C(=X)-.

14.El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>).

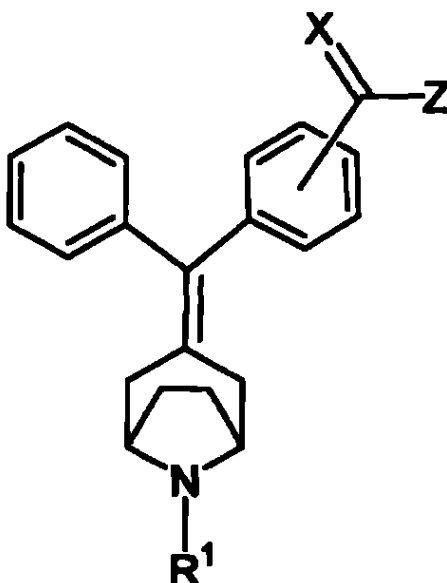
15.El compuesto de la reivindicación 1 donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil (opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halógenos), C<sub>2-6</sub>alquenil, aril y aril(C<sub>1-6</sub>)alquil; en donde el radical aril se selecciona opcionalmente por uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- y halógeno.

16.El compuesto de la reivindicación 1 donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo formado por C<sub>1-3</sub>alquil (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes flúor), C<sub>2-4</sub> alquenil, fenil y benzil; en donde el radical fenil es sustituido opcionalmente por uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por C<sub>1-3</sub>alquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- y flúor.

17.El compuesto de la reivindicación 1 donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo formado por metil, etil, 3-metalil, fenil y benzil; en donde el radical fenil se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo formado por metil y flúor.

18. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^5$  y  $R^6$  son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-4}$ alquil, fluoro ( $C_{1-3}$ ) alquil, trifluoro( $C_{1-3}$ )alquil,  $C_{1-3}$ alcoxi( $C_{1-3}$ )alquil,  $C_{2-5}$ alquenil, ciclopropil, ciclopropil( $C_{1-3}$ )alquil, ciclopentil, ciclopentil( $C_{1-3}$ )alquil, ciclohexil, ciclohexil( $C_{1-3}$ ) alquil, pirrolidinil, pirrolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3-dioxolanil, 1,3-dioxolanil( $C_{1-3}$ )alquil, 2-imidazolinil, 2-imidazolinil( $C_{1-3}$ )alquil, imidazolidinil, imidazolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, 2-pirazolinil, 2-pirazolinil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazolidinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperidinil, piperidinil( $C_{1-3}$ )alquil, morfolinil, morfolinil( $C_{1-3}$ )alquil, tiomorfolinil, tiomorfolinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperazinil, piperazinil( $C_{1-3}$ )alquil, piperonil, fenil, benzil, fenil( $C_{2-3}$ )alquil, furil, furil( $C_{1-3}$ )alquil, tienil, tienil( $C_{1-3}$ )alquil, pirrolil( $C_{1-3}$ )alquil, oxazolil, oxazolil( $C_{1-3}$ )alquil, tiazolil, tiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, imidazolil, imidazolil ( $C_{1-3}$ ) alquil, pirazolil, pirazolil( $C_{1-3}$ )alquil, isoxazolil, isoxazolil( $C_{1-3}$ )alquil, isotiazolil, isotiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,2,3-triazolil, 1,2,3-triazolil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil( $C_{1-3}$ )alquil, piridinil, piridinil( $C_{1-3}$ )alquil, piridazinil, piridazinil( $C_{1-3}$ )alquil, pirimidinil, pirimidinil( $C_{1-3}$ )alquil, pirazinil, pirazinil( $C_{1-3}$ )alquil, 1,3,5-triazinil, 1,3,5-triazinil( $C_{1-3}$ )alquil, indolil( $C_{1-3}$ )alquil, benzo[b]furil, benzo[b]furil( $C_{1-3}$ )alquil, benzo[b]tienil, benzo[b]tienil( $C_{1-3}$ )alquil, benzimidazolil, benzimidazolil( $C_{1-3}$ ) alquil, amino( $C_{1-3}$ )alquil,  $C_{1-3}$ alquilamino( $C_{1-3}$ )alquil, di( $C_{1-3}$ )alquilamino( $C_{1-3}$ ) alquil, aminoimino, hidroxil( $C_{1-3}$ )alquil y trifluoro( $C_{1-4}$ )alcoxi; en donde pirrolidinil, 1,3-dioxolanil, 2-imidazolinil, imidazolidinil, 2-pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, piperazinil son sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-4}$ alquil y oxo; y, en donde el radical fenil es sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-4}$ alquil,  $C_{1-4}$ alcoxi,  $-OCH_2O-$ ,  $-O(CH_2)_2O-$ , halógeno, hidroxil y ciano; alternativamente,  $R^5$  y  $R^6$  pueden formar, junto con el nitrógeno al cual están unidos, una porción heterocíclica fusionada seleccionada del grupo formado por pirrolidinil, imidazolidinil, pirazolidinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil y piperazinil opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de  $C_{1-4}$ alquil.

19. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^5$  y  $R^6$  son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno, metil, etil, n-propil, i-propil, t-butil, fluoro( $C_{1-3}$ )alquil, metoxi( $C_{1-3}$ )alquil, metalil, ciclopropil, ciclohexil, fenil, tiazolil, imidazolil ( $C_{1-3}$ ) alquil, benzimidazolil( $C_{1-3}$ )alquil, dimetilamino( $C_{1-3}$ )alquil y hidroxil( $C_{1-3}$ )alquil; en donde fenil es sustituido opcionalmente de sustituyentes seleccionado de flúor; alternatively,  $R^5$  y  $R^6$  pueden formar, junto con el nitrógeno al cual están unidos, una porción heterocíclica fusionada seleccionada del grupo formado por pirrolidinil, piperidinil y morfolinil sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por metil, etil, n-propil y n-butil.
20. El compuesto de la reivindicación 1 donde  $R^5$  y  $R^6$  son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno, metil, etil, n-propil, i-propil, t-butil, 2-fluoroetil, metoxietil, metalil, ciclopropil, ciclohexil, fenil, tiazolil, 2-(2-imidazolil)etil, benzimidazolilmetil, dimetilaminopropil y hidroxietil; en donde el radical fenil es sustituido opcionalmente con flúor; alternatively,  $R^5$  y  $R^6$  pueden formar junto con el nitrógeno al cual están unidos una porción heterocíclica fusionada seleccionada del grupo formado por pirrolidinil, piperidinil y morfolinil; en donde piperidinil es sustituido con dos o cuatro sustituyentes seleccionados de metil.
21. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la formula:



En donde la porción  $-C(=X)-$  es sustituida por fenil en la posición 3 o 4 y  $R^1$ ,  $-C(=X)-$  y Z son seleccionados dependientemente del grupo formado por

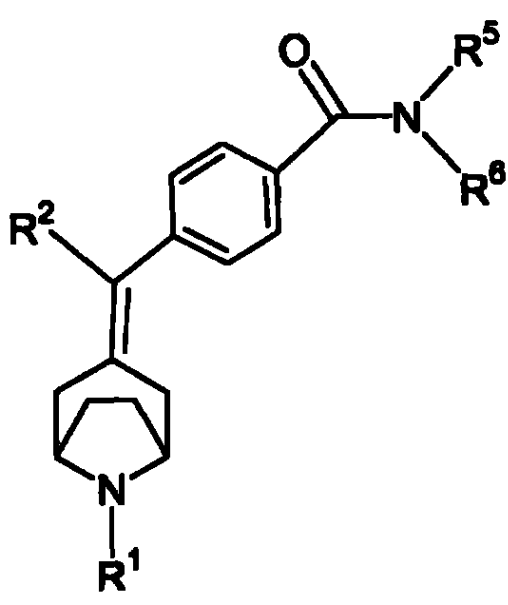
| Ex # | $R^1$                                           | $-C(=X)-$   | Z                 |
|------|-------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 1    | metil                                           | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 2    | H                                               | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 5    | alil                                            | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 7    | 2-(4-fluorofenil)etil                           | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 8    | 2-(2-tienil)etil                                | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 9    | 2-(3-indolil)etil                               | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 10   | 2-ciclohexiletil                                | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 11   | 2-fenoxietil                                    | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 12   | 2-(4-etil-5-oxo-1,4- dihidrotetrazol-1 -il)etil | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 13   | 2-fenil-2-oxoetil                               | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 14   | 2-(4-metoxifenil)-2- oxoetil                    | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |
| 15   | 2-(3-cianofenil)-2- oxoetil                     | $-4-C(=O)-$ | N, N-dietilamino; |

|    |                                                        |          |                                      |
|----|--------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------|
| 16 | 2-(2,3-dihidro-1,4- benzodioxin-6-il)- 2-oxoetil       | 4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                    |
| 17 | 2-(3,4-dihidro-2H-1,5- benzodioxepin-7-il)- 2- oxoetil | 4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                    |
| 18 | propil                                                 | 4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                    |
| 19 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                    |
| 20 | piperonil                                              | 4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                    |
| 21 | 3-fenilpropil                                          | 4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                    |
| 22 | metil                                                  | 3-C(=O)- | N-metil-N-(3-fluorofenil)amino;      |
| 25 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=S)- | N, N-dietilamino;                    |
| 26 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-etilamino;                         |
| 29 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | amino;                               |
| 30 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | 4-morfolinil;                        |
| 31 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N, N-diisopropilamino;               |
| 32 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N, N-bis(metoxietil)amino;           |
| 33 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | 1-pirrolidinil;                      |
| 34 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | 2,6-dimetil-1-piperidinil;           |
| 35 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-etil-N-(metilalil)amino;           |
| 36 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N, N-dipropilamino;                  |
| 37 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-t-butilamino;                      |
| 38 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-(2-fluoroetil)amino;               |
| 39 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-(2-tiazolil)amino;                 |
| 40 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-(2-metoxietil)amino;               |
| 41 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-(1 H-benzimidazol-2-ilmetil)amino; |
| 42 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-ciclohexilamino;                   |
| 43 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-fenilamino;                        |
| 44 | 2-feniletíl                                            | 4-C(=O)- | N-[2-(2-imidazolil)etil]amino;       |

|    |                                               |           |                                   |
|----|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| 45 | 2-feniletíl                                   | -4-C(=O)- | N-ciclopropilamino;               |
| 46 | 2-feniletíl                                   | -4-C(=O)- | N, N-(dimetilaminopropil) amino;  |
| 47 | 2-feniletíl                                   | -4-C(=O)- | N-etil-N-(hidroxietyl)amino;      |
| 48 | 2-(1,3-benzodioxol-5-il)etyl                  | -4-C(=O)- | N-etilamino;                      |
| 49 | 2-(1,3-benzodioxol-5-il)etyl                  | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                 |
| 50 | metil                                         | -4-C(=O)- | N-etilamino;                      |
| 51 | H                                             | -4-C(=O)- | N-etilamino;                      |
| 52 | alil                                          | -4-C(=O)- | N-etilamino;                      |
| 53 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                 |
| 54 | 2-(4-metoxifenil)etyl -4-C(=O)- 4-morfolinil; |           |                                   |
| 55 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | N-etilamino;                      |
| 56 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | N, N-bis(2-metoxietyl)amino;      |
| 57 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | 1-pirrolidinil;                   |
| 58 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | 2,6-dimetil-1-piperidinil;        |
| 59 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | N-etil-N-(metilalil)amino;        |
| 60 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | N, N-(di-n-propil)amino;          |
| 61 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil; |
| 62 | 2-(4-metoxifenil)etyl                         | -4-C(=O)- | N, N-(di-2-propil)amino;          |
| 69 | 2-(4-hidroxifenil)etyl                        | -4-C(=O)- | N-etilamino; y,                   |
| 70 | 2-(4-hidroxifenil)etyl                        | -4-C(=O)- | N, N-dietilamino;                 |

y compuestos farmacéuticamente aceptados, tales como enantiómeros diastómeros y sus sales correspondientes

22. El compuesto de la reivindicación 1 donde representado por la formula:



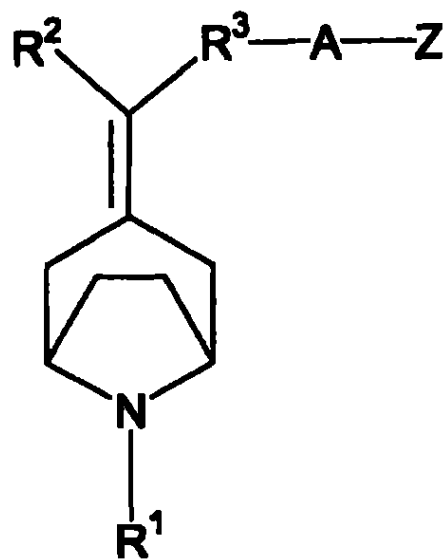
en donde R¹, R², R⁵ y R⁶ son seleccionados dependientemente del grupo formado por:

| Ex | R¹             | R²     | (R⁵)(R⁶) |
|----|----------------|--------|----------|
| 63 | metil          | 4-MeOF | (H)(Et); |
| 64 | H              | 4-HOF  | (H)(Et)  |
| 65 | metil          | 4-MeOF | Et₂;     |
| 66 | H              | 4-HOF  | Et₂;     |
| 67 | 2-(4-MeOF)etil | 4-MeOF | Et₂; y,  |
| 68 | 2-(4-HOF)etil  | 4-HOF  | Et₂;     |

y compuestos farmacéuticamente aceptados, tales como enantiómeros diastómeros y sus sales correspondientes

23. El compuesto de la reivindicación 1 el cual tiene un efecto analgésico

24. El compuesto de la reivindicación 1 el cual es un efectivo agente inmunosupresores, antiinflamatorios, agentes para el tratamiento de condiciones neurológicas y psiquiátricas, medicamentos para casos de abuso de droga y alcohol, agentes para el tratamiento de gastritis y diarrea, agente cardiovascular o agente para el tratamiento de enfermedades respiratorias
25. Un compuesto farmacéutico que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un agente de carga aceptado farmacéuticamente
26. Un método para el tratamiento de una condición farmacológica en un sujeto en necesidad de este, comprendiendo la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador receptor opiáceo seleccionado del grupo formado por un compuesto modulador receptor  $\delta$  -opiáceos y un  $\mu$  - opiáceos representado por la Formula (I):



(I)

en donde:

$R^1$  se selecciona del grupo conformado por hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquil, halo $_{1-3}$  ( $C_{1-8}$ ) alquil,  $C_{2-8}$  alquenil,  $C_{1-8}$  alcoxi( $C_{2-8}$ ) alquenil,  $C_{2-8}$  alquinil,  $C_{1-8}$  alcoxi ( $C_{2-8}$ ) alquinil, cicloalquil, cicloalquil( $C_{1-8}$ ) alquil, cicloalquilcarbonil( $C_{1-8}$ ) alquil, cicloalquil ( $C_{2-8}$ ) alquenil, cicloalquil ( $C_{2-8}$ ) alquinil, heterociclil, heterociclil ( $C_{1-8}$ ) alquil, heterociclilcarbonil ( $C_{1-8}$ ) alquil, heterociclil ( $C_{2-8}$ ) alquenil, heterociclil ( $C_{2-8}$ ) alquinil, aril, aril ( $C_{1-8}$ ) alquil, arilcarbonil ( $C_{1-8}$ ) alquil, aril ( $C_{2-8}$ ) alquenil, aril ( $C_{2-8}$ ) alquinil, arilaminocarbonil ( $C_{1-8}$ ) alquil, heteroaril ( $C_{1-8}$ ) alquil, heteroarilcarbonil ( $C_{1-8}$ ) alquil, heteroaril ( $C_{2-8}$ ) alquenil, heteroaril ( $C_{2-8}$ ) alquinil, heteroarilaminocarbonil ( $C_{1-8}$ ) alquil, ( $R^1$ ) $_2$  -N-( $I_{1-8}$ )alquil,  $R^{1a}$ -O-( $C_{1-8}$ )alquil,  $R^{1a}$ -S-( $C_{1-8}$ )alquil,  $R^{1a}$ -SO-( $C_{1-8}$ )alquil y  $R^{1a}$ -SO $_2$ -( $C_{1-8}$ )alquil; donde: el radical heterociclil es substituido opcionalmente con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{2-8}$  alquenil,  $C_{1-8}$ alcoxi, amino,  $C_{1-8}$ alquilamino, di( $C_{1-8}$  alquil)amino,  $C_{1-8}$  alquilcarbonil,  $C_{1-8}$  alquilcarboniloxi,  $C_{1-8}$ alquilcarbonilamino,  $C_{1-8}$ alquiltio,  $C_{1-8}$  alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, oxo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxil; y, donde los radicales aril y heteroaril están substituidos opcionalmente por uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo conformado por  $C_{1-8}$ alquil,  $C_{2-8}$ alquenil,  $C_{1-8}$ alcoxi, amino,  $C_{1-8}$ alquilamino, di( $C_{1-8}$ alquil) amino,  $C_{1-8}$ alquilcarbonil,  $C_{1-8}$ alquilcarboniloxi,  $C_{1-8}$ alquilcarbonilamino,  $C_{1-8}$  alquiltio,  $C_{1-8}$ alquilsulfonil, halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometil y trifluorometoxil;

$R^{1a}$  es seleccionado independientemente del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-8}$  alquil,  $C_{1-8}$ alcoxi  $C_{(1-8)}$ alquil, hidroxil( $C_{1-8}$ )alquil, halo $_{1-3}$ ( $C_{1-8}$ )alquil, Halo $_{1-3}$ ( $C_{1-8}$ ) alcoxi( $C_{1-8}$ )alquil,  $C_{2-8}$ alquenil,  $C_{2-8}$ alquinil, cicloalquil, cicloalquil( $C_{1-8}$ )alquil, heterociclil, heterociclil( $C_{1-8}$ )alquil, heterociclil( $C_{1-8}$ )alquenil, heterociclil( $C_{1-8}$ ) alquinil, aril, aril( $C_{1-8}$ )alquil, aril( $C_{1-8}$ )alquenil, aril( $C_{1-8}$ )alquinil, arilcarbonil( $C_{1-8}$ ) alquil, heteroaril, heteroaril( $C_{1-8}$ )alquil, heteroaril( $C_{1-8}$ )alquenil, heteroaril( $C_{1-8}$ ) alquinil y

heteroarilcarbonil(C<sub>1-6</sub>)alquil; donde el radical heterocíclico es substituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; y, donde el radical aril y heteroaril son substituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxí, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo formado por los radicales aril y heteroaril substituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxí, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; Alternativamente, cuando los radicales aril y heteroaril son reemplazados por dos sustituyentes unidos a los átomos adyacentes de carbono, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única y fusionada; en donde esta porción se selecciona del grupo formado por -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-5</sub>- y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O-,

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo formado por aril y heteroaril substituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes adicionales a la porción -A-Z seleccionada independientemente del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-6</sub>alquilocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxí, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi;

alternativamente cuyo los radicales aril y heteroaril son sustituidos con dos sustituyentes opcionales unidos a los átomos adyacentes de carbono, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única y fusionada; donde esta parte se selecciona del grupo formado por  $-(CH_2)_{3-5}-$  y  $-O(CH_2)_{1-3}O-$ ;

A se selecciona del grupo formado por  $-C(=X)-$  y  $-SO_2-$ ;

X se selecciona del grupo formado por O y S;

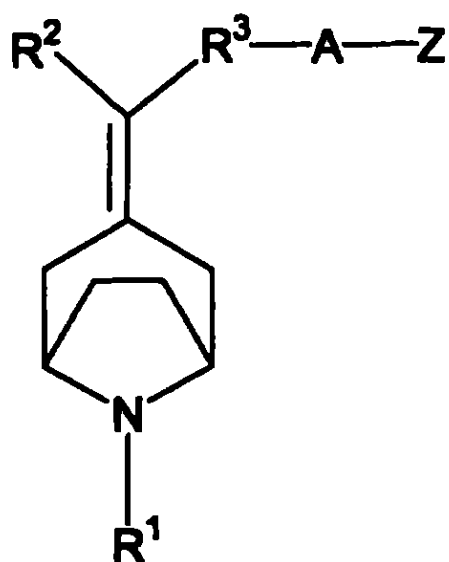
Z se selecciona del grupo formado por  $-O(R^4)$  y  $-N(R^5)(R^6)$ ;

$R^4$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-8}$ alquil (sustituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes halógenos),  $C_{1-8}$ alcoxi( $C_{1-8}$ )alquil,  $C_{2-8}$ alquenil, cicloalquil, cicloalquil( $C_{1-8}$ )alquil, heterociclil, heterociclil ( $C_{1-8}$ )alquil, aril, aril( $C_{1-8}$ )alquil, heteroaril, heteroaril( $C_{1-8}$ )alquil, amino( $C_{1-8}$ )alquil,  $C_{1-8}$  alquilamino( $C_{1-8}$ )alquil, di( $C_{1-8}$ )alquilamino( $C_{1-8}$ )alquil y hidroxil( $C_{1-8}$ )alquil; en donde el radical heterociclil se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$  alquil,  $C_{1-8}$ alcoxi,  $C_{1-8}$ alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil, oxo y ciano; y, donde el radical aril es sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por  $C_{1-8}$  alquil,  $C_{1-8}$ alcoxi,  $C_{2-8}$ alquenil, cicloalquil,  $-OCH_2O-$ ,  $-O(CH_2)_2O-$ , trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; y,

$R^5$  y  $R^6$  son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno,  $C_{1-8}$ alquil (opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes halógenos)  $C_{1-8}$ alcoxi( $C_{1-8}$ )alquil,  $C_{2-8}$ alquenil, cicloalquil, cicloalquil( $C_{1-8}$ )alquil, heterociclil, heterociclil( $C_{1-8}$ )alquil, aril, aril( $C_{1-8}$ )alquil, heteroaril, heteroaril( $C_{1-8}$ ) alquil, amino( $C_{1-8}$ )alquil,  $C_{1-8}$ alquilamino( $C_{1-8}$ )alquil, di( $C_{1-8}$ )alquilamino( $C_{1-8}$ ) alquil, aminoimino, aminocarbonil, aminocarbonil( $C_{1-8}$ )alquil, ariloxycarbonilamino ( $C_{1-8}$ )

alquil, heteroariloxycarbonilamino (C<sub>1-8</sub>) alquil, hidroxi(C<sub>1-8</sub>)alquil y trifluoro(C<sub>1-4</sub>)alcoxi; donde el radical heterociclil es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxi, oxo y ciano; y, donde el radical aril es opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, trifluorometil, halógeno, hidroxi y ciano; alternativamente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman una porción fusionada heterociclil opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, C<sub>2-8</sub>alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxi y ciano; y compuestos farmacéuticamente aceptados, tales como enantiómeros diastómeros y sus sales correspondientes

27. El método de la reivindicación 26 en donde la cantidad terapéuticamente efectiva esta desde aproximadamente 0.01 Mg/ día hasta aproximadamente 15.000 Mg / día
28. El método de la reivindicación 26 en donde el compuesto modulador receptor  $\delta$  –opiáceo o  $\mu$  – opiáceo es un analgésico efectivo
29. El método de la reivindicación 26 donde el compuesto modulador receptor  $\delta$  –opiáceos o  $\mu$  – opiáceos es un efectivo agente inmunosupresor, antiinflamatorio, agente para el tratamiento de condiciones neurológicas y psiquiátricas, medicamento para casos de abuso de droga y alcohol, agente para el tratamiento de gastritis y diarrea, agente cardiovascular o agente para el tratamiento de enfermedades respiratorias
30. El método de la reivindicación 26 donde la condición farmacológica es dolor
31. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto modulador receptor  $\mu$  – opiáceo y un compuesto modulador receptor seleccionado del grupo formado por un  $\delta$  –opiáceo y un compuesto modulador receptor  $\mu$  – opiáceo representado por la Fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, C<sub>1-8</sub> alquil, halo<sub>1-3</sub> (C<sub>1-8</sub>) alquil, C<sub>2-8</sub> alquenil, C<sub>1-8</sub> alcoxi(C<sub>2-8</sub>) alquenil, C<sub>2-8</sub> alquinil, C<sub>1-8</sub> alcoxi (C<sub>2-8</sub>) alquinil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-8</sub>) alquil, cicloalquilcarbonil(C<sub>1-8</sub>) alquil, cicloalquil (C<sub>2-8</sub>) alquenil, cicloalquil (C<sub>2-8</sub>) alquinil, heterociclil, heterociclil (C<sub>1-8</sub>) alquil, heterociclilcarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, heterociclil (C<sub>2-8</sub>) alquenil, heterociclil (C<sub>2-8</sub>) alquinil, aril, aril (C<sub>1-8</sub>) alquil, arilcarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, aril (C<sub>2-8</sub>) alquenil, aril (C<sub>2-8</sub>) alquinil, arilaminocarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroaril (C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroarilcarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroaril (C<sub>2-8</sub>) alquenil, heteroaril (C<sub>2-8</sub>) alquinil, heteroarilaminocarbonil (C<sub>1-8</sub>) alquil, (R¹)<sub>2</sub> -N-(1-8) alquil, R¹<sup>a</sup>-O-(C<sub>1-8</sub>) alquil, R¹<sup>a</sup>-S-(C<sub>1-8</sub>) alquil, R¹<sup>a</sup>-SO-(C<sub>1-8</sub>) alquil y R¹<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-8</sub>) alquil; donde: el radical heterociclil es substituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>2-8</sub> alquenil, C<sub>1-8</sub> alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub> alquilamino, di(C<sub>1-8</sub> alquil)amino, C<sub>1-8</sub> alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub> alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub> alquilcarbonilamino, C<sub>1-8</sub> alquiltio, C<sub>1-8</sub>

alquilsulfonil, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; y, donde los radicales aril y heteroaril están substituidos opcionalmente por uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo conformado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub>alquilamino, di(C<sub>1-8</sub>alquil) amino, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-8</sub>alquiltio, C<sub>1-8</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxí, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi;

R<sup>1a</sup> es seleccionado independientemente del grupo formado por hidrogeno, C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>1-8</sub>alcoxi C<sub>(1-8)</sub>alquil, hidroxí(C<sub>1-8</sub>)alquil, halo<sub>1-3</sub>(C<sub>1-8</sub>)alquil, Halo<sub>1-3</sub>(C<sub>1-8</sub>) alcoxi(C<sub>1-8</sub>)alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>2-8</sub>alquinil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-8</sub>)alquil, heterocicil, heterocicil(C<sub>1-8</sub>)alquil, heterocicil(C<sub>1-8</sub>)alquenil, heterocicil(C<sub>1-8</sub>) alquinil, aril, aril(C<sub>1-8</sub>)alquil, aril(C<sub>1-8</sub>)alquenil, aril(C<sub>1-8</sub>)alquinil, arilcarbonil(C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1-8</sub>)alquil, heteroaril(C<sub>1-8</sub>)alquenil, heteroaril(C<sub>1-8</sub>) alquinil y heteroarilcarbonil(C<sub>1-8</sub>)alquil; donde el radical heterocicil es substituido opcionalmente por uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub>alquilamino, di(C<sub>1-8</sub>alquil)amino, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-8</sub>alquiltio, C<sub>1-8</sub>alquilsulfonil, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; y, donde el radical aril y heteroaril son substituidos opcionalmente con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>2-8</sub> alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub>alquilamino, di(C<sub>1-8</sub>alquil)amino, C<sub>1-8</sub> alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-8</sub>alquiltio, C<sub>1-8</sub> alquilsulfonil, halógeno, hidroxí, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo formado por los radicales aril y heteroaril substituidos opcionalmente con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub>alquil, C<sub>2-8</sub>alquenil, C<sub>1-8</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-8</sub> alquilamino, di(C<sub>1-8</sub>alquil)amino, C<sub>1-8</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-8</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1-8</sub> alquilocarbonil, C<sub>1-8</sub> alquilaminocarbonil, C<sub>1-</sub>

$\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonilamino,  $\text{C}_{1-6}$ alquiltio,  $\text{C}_{1-6}$ alquilsulfonil, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; Alternativamente, cuando los radicales aril y heteroaril son reemplazados por dos sustituyentes unidos a los átomos adyacentes de carbono, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única y fusionada; en donde esta porción se selecciona del grupo formado por  $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$  y  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}-$ .

$\text{R}^3$  se selecciona del grupo formado por aril y heteroaril sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes adicionales a la porción  $-\text{A}-\text{Z}$  seleccionada independientemente del grupo formado por  $\text{C}_{1-6}$ alquil,  $\text{C}_{2-6}$ alquenil,  $\text{C}_{1-6}$ alcoxi, amino,  $\text{C}_{1-6}$ alquilamino,  $\text{di}(\text{C}_{1-6}$ alquil)amino,  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonil,  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarboniloxi,  $\text{C}_{1-6}$ alquiloxicarbonil,  $\text{C}_{1-6}$ alquilaminocarbonil,  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonilamino,  $\text{C}_{1-6}$ alquiltio,  $\text{C}_{1-6}$ alquilsulfonil, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometil y trifluorometoxi; alternativamente cuyo los radicales aril y heteroaril son sustituidos con dos sustituyentes opcionales unidos a los átomos adyacentes de carbono, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única y fusionada; donde esta parte se selecciona del grupo formado por  $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$  y  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}-$ .

A se selecciona del grupo formado por  $-\text{C}(=\text{X})-$  y  $-\text{SO}_2-$ ;

X se selecciona del grupo formado por O y S;

Z se selecciona del grupo formado por  $-\text{O}(\text{R}^4)$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ;

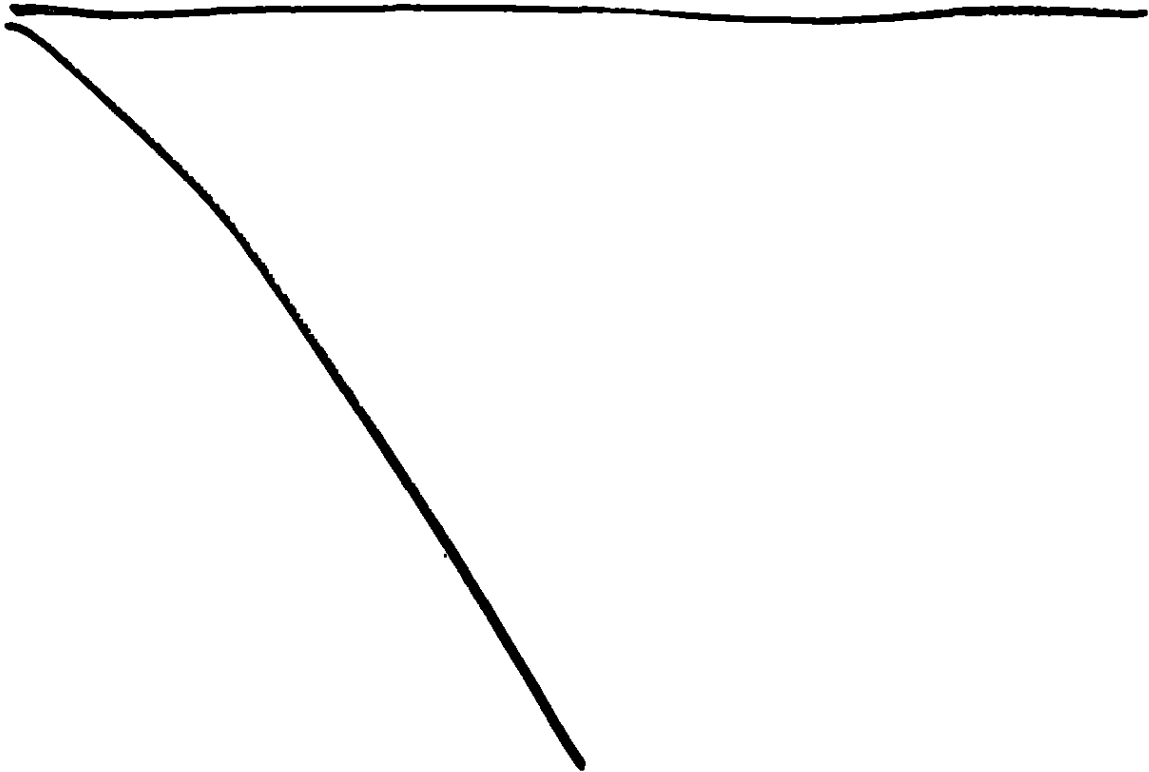
$\text{R}^4$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno,  $\text{C}_{1-6}$ alquil (sustituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes halógenos),  $\text{C}_{1-6}$ alcoxi( $\text{C}_{1-6}$ alquil,  $\text{C}_{2-6}$ alquenil, cicloalquil, cicloalquil( $\text{C}_{1-6}$ alquil, heterociclil, heterociclil ( $\text{C}_{1-6}$ alquil, aril, aril( $\text{C}_{1-6}$ alquil, heteroaril, heteroaril( $\text{C}_{1-6}$ alquil, amino( $\text{C}_{1-6}$ alquil,  $\text{C}_{1-6}$ alquilamino( $\text{C}_{1-6}$ alquil,  $\text{di}(\text{C}_{1-6}$ alquilamino( $\text{C}_{1-6}$ alquil y hidroxil( $\text{C}_{1-6}$ alquil; en donde el radical

heterociclil se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>1-8</sub> alcoxi, C<sub>1-8</sub> alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil, oxo y ciano; y, donde el radical aril es sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>1-8</sub> alcoxi, C<sub>2-8</sub> alquenil, cicloalquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; y,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente del grupo formado por hidrogeno, C<sub>1-8</sub> alquil (opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes halógenos) C<sub>1-8</sub> alcoxi(C<sub>1-8</sub>) alquil, C<sub>2-8</sub> alquenil, cicloalquil, cicloalquil(C<sub>1-8</sub>) alquil, heterociclil, heterociclil(C<sub>1-8</sub>) alquil, aril, aril(C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1-8</sub>) alquil, amino(C<sub>1-8</sub>) alquil, C<sub>1-8</sub> alquilamino(C<sub>1-8</sub>) alquil, di(C<sub>1-8</sub>) alquilamino(C<sub>1-8</sub>) alquil, aminoimino, aminocarbonil, aminocarbonil(C<sub>1-8</sub>) alquil, ariloxycarbonilamino (C<sub>1-8</sub>) alquil, heteroariloxycarbonilamino (C<sub>1-8</sub>) alquil, hidroxil(C<sub>1-8</sub>) alquil y trifluoro(C<sub>1-4</sub>) alcoxi; donde el radical heterociclil es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>1-8</sub> alcoxi, C<sub>2-8</sub> alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil, oxo y ciano; y, donde el radical aril es opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>1-8</sub> alcoxi, C<sub>2-8</sub> alquenil, cicloalquil, -OCH<sub>2</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; alternativamente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman una porción fusionada heterociclil opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por C<sub>1-8</sub> alquil, C<sub>1-8</sub> alcoxi, C<sub>2-8</sub> alquenil, cicloalquil, trifluorometil, halógeno, hidroxil y ciano; y compuestos farmacéuticamente aceptados, tales como enantiómeros diastómeros y sus sales correspondientes

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31 en donde el compuesto modulador receptor  $\mu$  – opiáceo se selecciona de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bezitramida, buprenorfina, clonitazena, ciclazocina, dextromoramida, dihidrocodeína, dihidromorfina, etoheptazina, etilmorfina,

etonitazeno, fentanil, heroína, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levallorfan, levorfanol, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, morfina, nalbufina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, opio, oxicodona, oximorfona, fenazocina, piritramida, propiram, propoxifene, sufentanil, tramadol y diastómeros, sales, complejos y las mezclas de cualquiera de los anteriores.

33. Un método para el tratamiento de una condición farmacológica en un sujeto que necesite de este comprendiendo la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 31
  34. El método de la reivindicación 33 en donde la cantidad terapéuticamente efectiva está desde aproximadamente 0.01 Mg/ día hasta aproximadamente 15.000 Mg /día
  35. El método de la reivindicación 33 donde la composición farmacéutica es un analgésico efectivo
  36. El método de la reivindicación 33 donde la composición farmacéutica es un efectivo agente inmunosupresor, antiinflamatorio, agente para el tratamiento de condiciones neurológicas y psiquiátricas, medicamento para casos de abuso de droga y alcohol, agente para el tratamiento de gastritis y diarrea, agente cardiovascular o agente para el tratamiento de enfermedades respiratorias
  37. El método de la reivindicación 26 donde la condición farmacológica es dolor
- 

## EXTRACTO DE LA INVENCIÓN

Este invento esta orientado a los derivados del derivados del 3 – (diarilmetileno)-8-asabicyclo (3.2.1) octano útiles como moduladores receptores  $\delta$  –opiáceos o  $\mu$  – opiáceos. Dependiendo de su efecto agonista o antagonista, los compuestos son útiles como analgésicos, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes para el tratamiento de condiciones neurológicas y psiquiátricas, medicamentos para casos de abuso de droga y alcohol, agentes para el tratamiento de gastritis y diarrea, agente cardiovascular o agente para el tratamiento de enfermedades respiratorias o 3-(diarilmetileno)-8-asabicyclo[3.2.1]octano



folios 90-92 Extracto para publicación  
23-12-2002

---



43  
90

**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

**INFORME DE PROTOCOLO**

Expediente 01-17369.

Fecha: 24 de abril del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Marzo de 1999,  
del folio 104727 al folio 104732 del  
libro de Protocolo N° 363, obra el poder  
N° 19164 conferido por ORTHO-McNEIL  
PHARMACEUTICAL INC.

domiciliado(a) en Raritan, New Jersey,  
Estados Unidos de América

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O IGNACIO  
ESCOBAR URIBE Y/O JULIANA ESCOBAR URIBE

Facultad para desistir Si.

Revisado \_\_\_\_\_.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: Info@slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020  
Bogotá, D.C.

Doctora  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**  
Apoderada

|                    |                       |                 |
|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b> | <b>01-17369</b> |
|                    | <b>Trámite</b>        | <b>002</b>      |
|                    | <b>Evento</b>         | <b>001</b>      |
|                    | <b>Actuación</b>      | <b>430</b>      |
|                    | <b>Oficio No.</b>     | <b>1334</b>     |
|                    | <b>Folios</b>         | <b>001</b>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

**03 MAYO 2001**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 382 2695  
E-mail: [Info@sic.gov.co](mailto:Info@sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

3/15/2007