



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-7559

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

MODULADORES DELTA-OPIOIDES TRICICLICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D471/08, 409/04, 405/04, A61K31/4433, 31/4436, 31/353, 31/182, A61P24/00

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

ENERO 27-2006

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 27-01-2006

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: **Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Belgica.**

Nacionalidad o Domicilio: **Beerse, Belgica.**

Lugar de Constitución: **Belgica**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**

Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**

E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número **39.779.452T.P 68228**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2004/019911**

Fecha **22 de junio de 2004**

Publicación Internacional No. **WO 2005/003131 A1**

Fecha **13 de enero de 2005**

6 TÍTULO (54) MODULADORES DELTA-OPIOIDES TRICICLICOS.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 471/08, A61K 31/4433, 31/4439

8

Prioridad

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

27 de junio de 2003

(31) Número de Solicitud

60/463.389

SI

☒

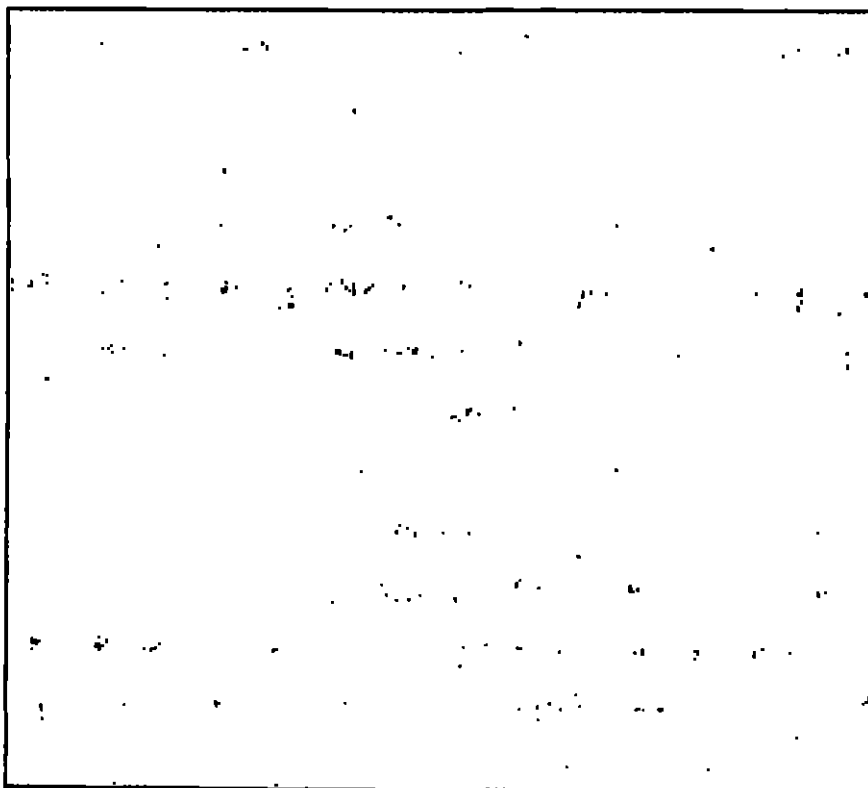
NO

☐

9 Comprobante de pago No. 06 - 2.082 Fecha 11 de enero de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros " Opinión escrita "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P., 68.228

As. 2919/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06087359 00000000 Folios: 204
Fecha (AMB): 2006-01-27 14:14:17
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FREE NACI 411 PRESENTA
Reservaciones PARA DIVULGACION DE INFORMACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2,002
FECHA : ENERO 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043492	11/01/2006	13,488,100.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **CARSON, John, R.** /
(551 Rittenhouse Blvd, Norristown, Pennsylvania 18951, Estados Unidos de América);
 - 2.) **CODD, Ellen** /
(736 Cathcart Road, Blue Bell, Pennsylvania 19422, Estados Unidos de América);
 - 3.) **RAZLER, Christine, M.** /
(1091 Edge Hill Road, Abington, Pennsylvania 10991-4411, Estados Unidos de América);
 - 4.) **WORKS, Andrea** /
(519 Forth Washington Ave, Fort Washington, Pennsylvania 19034, Estados Unidos de América).
-

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Bélgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada **"MODULADORES DELTA-OPIOIDES
TRICICLICOS"**.

Clase: C07D 471/08


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención está dirigida a moduladores del receptor delta-opioide; más específicamente, la invención se refiere a moduladores δ -
5 opioides tricíclicos; también se describen composiciones farmacéuticas y veterinarias para el tratamiento del dolor leve a severo y de varias enfermedades, usando los compuestos de la invención.

10

15

20

EA

P05/2110F

MODULADORES DELTA-OPIOIDES TRICICLICOS

INTERREFERENCIA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reclama la prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 60/483,389, presentada el 27 de junio de 2003, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

DECLARACION SOBRE INVESTIGACION O DESARROLLO CON

PATROCINIO FEDERAL

La investigación y desarrollo de la invención que se describe más abajo no fueron patrocinada federalmente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El término "opioide" se refiere genéricamente a todos los fármacos naturales y sintéticos que tienen acciones similares a la morfina. Antiguamente, el término "opiato" se usó para designar fármacos derivados del opio, por ejemplo, morfina, codeína y muchos congéneres semisintéticos de la morfina. Después del aislamiento de compuestos de péptido con acciones similares a la morfina, el término opioide se introdujo para referirse genéricamente a todos los fármacos con acciones similares a la morfina.

Entre los opioides incluidos están varios péptidos que exhiben actividad similar a la morfina, tales como endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Sin embargo, algunas fuentes han seguido usando el término "opio" en un sentido genérico y, en tal contexto, opio y opioide son intercambiables.

- 5 Adicionalmente, el término opioide se ha usado para referirse a antagonistas de fármacos similares a la morfina, y también para caracterizar receptores o sitios de unión que se combinan con tales agentes.

Los opioides se emplean generalmente como analgésicos, pero también pueden tener muchos otros efectos farmacológicos. La morfina y los opioides relacionados producen sus efectos principales sobre el sistema nervioso central y el sistema digestivo. Los efectos son diversos, incluyendo analgesia, somnolencia, cambios de humor, depresión respiratoria, mareo, obnubilación, disforia, prurito, aumento de la presión en el tracto biliar, disminución de la motilidad gastrointestinal, náusea, vómito y alteraciones de los sistemas endocrino y nervioso autónomo.

Una característica significativa de la analgesia producida por los opioides es que ocurre sin pérdida de la conciencia. Cuando se administran dosis terapéuticas de morfina a pacientes con dolor, informan que el dolor es menos intenso, menos molesto o desaparece por completo. Además de experimentar alivio del dolor, algunos pacientes experimentan euforia. Sin embargo, cuando se administra la morfina a una dosis seleccionada aliviadora del dolor a un individuo sin dolor, la experiencia no siempre es placentera; la náusea es común y también puede ocurrir vómito. Puede sobrevenir

somnolencia, incapacidad para concentrarse, dificultad de recuerdo, apatía, disminución de la actividad física, disminución de la agudeza visual y letargo.

A los receptores opioides se pueden unir dos clases distintas de moléculas opioides: los péptidos opioides (por ejemplo las encefalinas, dinorfinas y endorfinas) y los opiatos alcaloides (por ejemplo morfina, etorfina, diprenorfina y naloxona). Después de la exposición inicial de los sitios de unión de opiato (Pert, C. B. y Snyder, S. H., *Science* (1973) 179:1011-1014), los efectos farmacológicos y fisiológicos diferenciales tanto de los análogos de péptidos opioides como de los opiatos alcaloides, sirvieron para delinear los múltiples receptores opioides. Por consiguiente, se han descrito tres tipos de receptores opioides, anatómicamente y farmacológicamente distintos: delta, kappa y mu. Además, se cree que cada tipo tiene subtipos (Wollemann, M., *J Neurochem* (1990) 54:1095-1101; Lord, J. A., y otros, *Nature* (1977) 267:495-499).

15 Parece que estos tres tipos de receptores opioides comparten los mismos mecanismos funcionales en la célula. Por ejemplo, los receptores opioides inhiben la adenilato ciclasa e inhiben la liberación de neurotransmisor por activación del canal de potasio e inhibición de los canales de Ca^{2+} (Evans, C. J., en: "Biological Basis of Substance Abuse", S. G. Korenman y J. D. Barchas, eds., Oxford University Press (en prensa); North, A. R., y otros, *Proc Natl Acad Sci USA* (1990) 87:7025-29; Gross, R. A., y otros, *Proc Natl Acad Sci USA* (1990) 87:7025-29; Sharma, S. K., y otros, *Proc Natl Acad Sci USA* (1975) 72:3092-96). Aunque los mecanismos funcionales son los mismos, las

manifestaciones de los fármacos selectivos de receptor sobre la conducta difieren mucho (Gilbert, P. E. y Martin, W. R., *J Pharmacol Exp Ther* (1976) 198:66-82). Tales diferencias se pueden atribuir en parte a la localización anatómica de los diferentes receptores.

- 5 Los receptores delta tienen una distribución dentro del SNC del mamífero más discreta que los receptores mu o kappa, con altas concentraciones en el complejo amigdaloides, estriado, sustancia negra, bulbo olfatorio, tubérculos olfatorios, formación hipocámpica y la corteza cerebral (Mansour, A. y otros, *Trends in Neurosci* (1988) 11:308-14).
- 10 Notablemente, el cerebelo de la rata está desprovisto de receptores opioides, incluyendo los receptores opioides delta.

 D. Delorme, E. Roberts y Z. Wei, patente internacional WO/28275 (1998), describen metilidenilpiperidinas que son analgésicos opioides, pero no describen ni sugieren los compuestos de la presente

15 invención.

 L. Hermann, C. Ullmer, E. Bellott y otros, patente de E.U.A. No. 0166672 (2003), patente internacional WO/035646 (2003), y EP 1321169 (2003), describen 4-(tio- o selenoxanteno-9-iliden)-piperidinas o acridinas que son agonistas del receptor 5-HT_{2B}, pero no describen los compuestos de la

20 presente invención.

 C. Kaiser y otros, en *J. Med. Chem.* 1974, volumen 17, p. 57-61 describen algunos derivados de piperidilideno de tioxantenos, xantenos, dibenoxepinas y acridanos, que son agentes neurolépticos. Sin embargo,

estos autores no describen ni sugieren, ni la estructura ni la actividad de los compuestos de la presente invención.

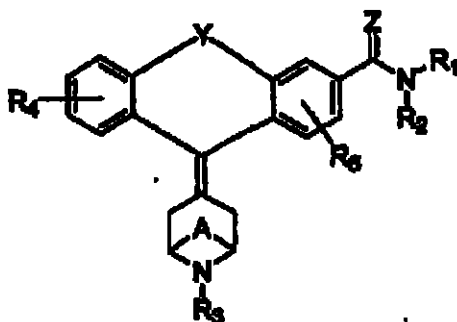
La patente Británica GB 1128734 (1966) describe derivados de 6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepina que son agentes anticonvulsivantes, 5 relajantes musculares, sedantes, diuréticos, o con actividad sobre el sistema circulatorio. Sin embargo, estos agentes difieren significativamente de los compuestos de la presente invención, tanto estructuralmente como farmacológicamente.

Existe una continua necesidad de moduladores del receptor 10 delta-opioide nuevos como analgésicos. Además, existe la necesidad de agonistas selectivos del receptor delta-opioide como analgésicos, que tengan efectos secundarios reducidos. También existe la necesidad de antagonistas del receptor delta-opioide como inmunosupresores, antiinflamatorios, agentes para el tratamiento de condiciones neurológicas y psiquiátricas, agentes para el 15 abuso de drogas y alcohol, agentes para el tratamiento de la gastritis y la diarrea, agentes cardiovasculares, y agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias, que tengan efectos secundarios reducidos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20

La presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C₁₋₈;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₈, halo₁₋₃-alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, cicloalcanilo de C₃₋₈, cicloalcanil-alcanilo de C₁₋₈, alcaniloxi(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, alcaniltio(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, alcaniloxi(C₁₋₈)-carbonilo, halo₁₋₃alcanil(C₁₋₈)carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidoilo, fenilimino-alcanilo de C₁₋₈, fenil-alcanilo de C₁₋₈, fenil-alquenilo de C₁₋₈, fenil-alquinilo de C₁₋₈, naftil-alcanilo de C₁₋₈ y heteroaril-alcanilo de C₁₋₈; en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alcaniloxi de C₁₋₈, amino, alcanil(C₁₋₈)-amino, di(alcanil(C₁₋₈))-amino, alcanil(C₁₋₈)-carbonilo, alcanil(C₁₋₈)-carboniloxi, alcanil(C₁₋₈)-carbonilamino, alcaniltio de C₁₋₈, alcanilsulfonilo de C₁₋₈, halógeno, hidroxilo, clano, fluoroalcanilo, tioureido y fluoroalcaniloxi; alternativamente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos

sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos una sola porción fusionada; en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}$ y $-O(CH_2)_{1-3}-O$;

R_4 es de uno a tres sustituyentes seleccionados
5 independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))-amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcaniloxi(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, di(alcanil(C_{1-6}))-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno,
10 hidroxi, ciano, hidroxicarbonilo, arilo de C_{6-10} , cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; u
15 opcionalmente, cuando R_4 son dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos una sola porción fusionada, en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}$ y $-O(CH_2)_{1-3}-O$;

R_5 es uno o dos sustituyentes seleccionados
20 independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcaniloxi(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio

de C₁₋₆, alcanilsulfonilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo y fluoroalcanilo;

A es -(CH₂)_m-, en donde m es 0, 2 o 3; preferiblemente, m es 2 o 3; de preferencia, m es 2;

5 Y es -(CH₂)_nX- o -X(CH₂)_n-;

X es O, o S

n es 0 o 1;

Z es O, o S;

10 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Finalmente, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen compuestos de fórmula (I), en donde las composiciones se usan para tratar el dolor de leve a severo en animales de sangre caliente.

15

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usan aquí, los siguientes términos subrayados tienen los siguientes significados:

20 "C_{a-b}" (en donde a y b son enteros) se refieren a un radical que contiene de a a b átomos de carbono, inclusive. Por ejemplo, C₁₋₃ denota un radical que contiene 1, 2 o 3 átomos de carbono.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente

ramificado, recto o cíclico, saturado o insaturado, derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. Los grupos alquilo típicos incluyen, sin limitación, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, 5 propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo (), prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, 10 ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. Cuando se consideran grados específicos de saturación se usa la nomenclatura "alcanilo", "alquenilo" o "alquinilo", como se define más abajo. En modalidades preferidas, los grupos alquilo son alquilo de C₁-C₆, siendo particularmente preferido de C₁-C₃.

15 "Alcanilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, ramificado, recto o cíclico, derivado por remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano original. Los grupos alcanilo típicos incluyen, sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan- 20 1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, etc., y similares. En modalidades preferidas, los grupos alcanilo son alcanilo de C₁₋₆, siendo particularmente preferido de C₁₋₃.

 "Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente

insaturado, ramificado, recto o cíclico, que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono, derivado por remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno original. El radical puede estar en la conformación *cis* o *trans* sobre el doble enlace. Los grupos alquenilo típicos incluyen, sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-il; cicloprop-2-en-1-il; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

10 **"Alquinilo"** se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado, ramificado, recto o cíclico, que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono, derivado por remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, sin limitación, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

20 **"Heteroalquilo"** y **"heteroalcanilo"** se refieren a radicales alquilo o alcanilo, respectivamente, en los que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado que sea necesario) están reemplazados independientemente con uno o más heteroátomos iguales o diferentes (incluyendo cualquier átomo de hidrógeno u otro átomo necesario). Los heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Los heteroátomos preferidos son O, N y S. De

esta manera, los radicales heteroalcanilo pueden contener uno o más grupos heteroatómicos iguales o diferentes que incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, los grupos epoxi (-O-), epídioxo (-O-O-), tioéter (-S-), epídítio (-SS-), epoxítio (-O-S-), epoxiimino (-O-NR'), imino (-NR'), biimino (-NR'-NR'), azino (=N-N=), azo (-N=N-), azoxi (-N-O-N-), azimino (-NR'-N=N-), fosfano (-PH-), λ^4 -sulfano (-SH₂-), sulfonilo (-S(O)₂-), y similares, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆.

"Sistema original de anillo aromático" se refiere a un sistema de anillo insaturado, cíclico o policíclico, que tiene un sistema de electrones π conjugados. En la definición de "sistema original de anillo aromático" se incluyen específicamente los sistemas de anillo fusionado en los que uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos son saturados o insaturados, tales como por ejemplo indano, indeno, fenaleno, etc. Los sistemas originales de anillo aromático típicos incluyen, sin limitación, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, y similares.

"Ariilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente, derivado por remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema original de anillo aromático. Los grupos ariilo típicos incluyen, sin limitación, los radicales derivados de aceantrileno,

acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, y similares. En modalidades preferidas, el grupo arilo es arilo de C₅₋₂₀, siendo particularmente preferido de C₅₋₁₀. Los grupos arilo particularmente preferidos son fenilo y naftilo.

"Arlalquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal, está reemplazado con un radical arilo. Los grupos arlalquilo típicos incluyen, sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se consideran las porciones alquilo específicas se usa la nomenclatura arlalcanilo, arlalquenilo o arlalquinilo. En modalidades preferidas, el grupo arlalquilo es arlalquilo de C₆₋₂₅; por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arlalquilo es de C₁₋₈ y la porción arilo es de C₅₋₂₀. En modalidades particularmente preferidas, el grupo arlalquilo es de C₆₋₁₃; por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arlalquilo es de C₁₋₃ y la porción arilo es de C₅₋₁₀. Los grupos arlalquilo muy preferidos son los fenilalcanilos.

"Alcaniloxi" se refiere a un radical alcohol de hidrocarburo monovalente saturado, ramificado, recto o cíclico, derivado por remoción del

átomo de hidrógeno del oxígeno hidróxido del alcohol. Los grupos alcaniloxi típicos incluyen, sin limitación, metaniloxi; etaniloxi; grupos propaniloxi tales como propan-1-iloxi ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), propan-2-iloxi ($(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$), ciclopropan-1-iloxi, etc.; grupos butaniloxi tales como butan-1-iloxi, butan-2-iloxi, 2-metil-propan-1-iloxi, 2-metil-propan-2-iloxi, ciclobutan-1-iloxi, etc.; y similares. En modalidades preferidas, los grupos alcaniloxi son grupos alcaniloxi de C_{1-6} , siendo particularmente preferido de C_{1-3} .

"Sistema original de anillo heteroaromático" se refiere a un sistema original de anillo aromático en el que un átomo de carbono está reemplazado con un heteroátomo. Los heteroátomos para reemplazar los átomos de carbono incluyen N, O, y S. En la definición de "sistema original de anillo heteroaromático" se incluyen específicamente los sistemas de anillo fusionado en los que uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos son saturados o insaturados, tales como por ejemplo, arsindol, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Los sistemas originales de anillo heteroaromático incluyen, sin limitación, carbazol, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares.

"Heteroarilo" se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema original de anillo heteroaromático. Los grupos heteroarilo típicos

incluyen, sin limitación, los radicales derivados de carbazol, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares. En 5 modalidades preferidas, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros, siendo particularmente preferido el heteroarilo de 5-10 miembros.

"Cicloheteroalquilo" se refiere a un radical alquilo saturado o insaturado, monocíclico o bicíclico, en el que un átomo de carbono está 10 reemplazado con N, O, o S. En algunas modalidades específicas, el cicloheteroalquilo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S. Las porciones cicloheteroalquilo típicas incluyen, sin limitación, los radicales derivados de imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, y similares. En 15 modalidades preferidas, el cicloheteroalquilo es un cicloheteroalquilo de 3-8 miembros.

"Cicloheteroalcanilo" se refiere a un radical alcanilo saturado, monocíclico o bicíclico, en el que un átomo de carbono está reemplazado con N, O, o S. En algunas modalidades específicas, el cicloheteroalcanilo puede 20 contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S. Las porciones cicloheteroalcanilo típicas incluyen, sin limitación, los radicales derivados de imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina y similares. En modalidades preferidas, el

cicloheteroalcanilo es un cicloheteroalcanilo de 3-6 miembros.

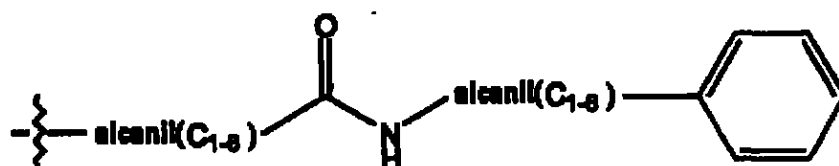
"Cicloheteroalquenilo" se refiere a un radical alquenilo saturado, monocíclico o bicíclico, en el que un átomo de carbono está reemplazado con N, O, o S. En algunas modalidades específicas, el cicloheteroalquenilo puede
5 contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S. Las porciones cicloheteroalquenilo típicas incluyen, sin limitación, los radicales derivados de imidazolína, pirazolína, pirrolína, indolína, pirano, y similares. En modalidades preferidas, el cicloheteroalcanilo es un cicloheteroalcanilo de 3-6 miembros.

"Sustituido" se refiere a un radical en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados independientemente con uno o más sustituyentes iguales o diferentes. Los sustituyentes típicos incluyen, sin limitación, -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -O-OR, -SR, -S-, =S, -NRR, =NR, -CX₃, -CN, -
10 OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHOH, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -
15 S(O)₂R, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OH)₂, -C(O)R, -C(O)X, -C(S)R, -C(S)X, -C(O)OR, -
C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR y -C(NR)NRR, en donde cada X es independientemente un halógeno (preferiblemente -F, -Cl o -Br) y cada R es independientemente -H, alquilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, alquilideno, alquilidino, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo,
20 heteroarilalquilo o heteroaril-heteroalquilo, como se define aquí. Los sustituyentes preferidos incluyen hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₈, alcaniloxi de C₁₋₈, alcaniloxi fluorado, alquilo fluorado, alquilio de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalcaniloxi de C₃₋₈, nitro, amino, alquilamino de C₁₋₈, dialquilamino de C₁₋

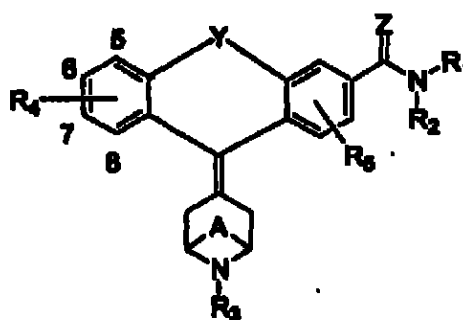
8, cicloalquilamino de C₃₋₈, ciano, carboxi, alcaniloxi(C₁₋₇)-carbonilo, alquil(C₁₋₇)-carboniloxi, formilo, carbamoilo, fenilo, aroilo, carbamoilo, amidino, alquilamino(C₁₋₈)-carbonilo, (arilamino)carbonilo y aril-alquil(C₁₋₈)-carbonilo.

Con respecto a los sustituyentes, el término
5 "independientemente" significa que cuando es posible más de uno de estos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En toda esta descripción se describe primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente "fenil-
10 alcanil(C₁₋₈)-aminocarbonil-alquilo de C₁₋₈" se refiere a un grupo de fórmula:



15 Una modalidad de la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) en donde la estructura está numerada como se define en la presente:

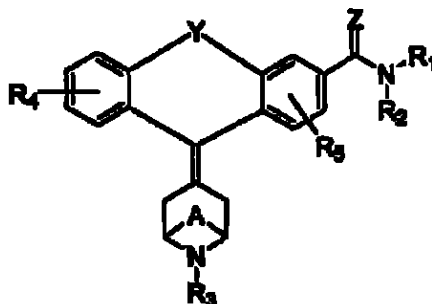


Fórmula (I)

24
22

La presente invención está dirigida a usos analgésicos y antipiréticos de composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I):

5



Fórmula (I)

en donde:

10

R_1 y R_2 son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C_{1-8} ;

15

R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , halo $_{1-3}$ -alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , cicloalcanilo de C_{3-8} , cicloalcanil-alcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , alcaniltio(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-carbonilo, halo $_{1-3}$ alcanil(C_{1-8})carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidolilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alquenilo de C_{1-8} , fenil-alquinilo de C_{1-8} , naftil-alcanilo de C_{1-8} y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ; en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alcaniloxi de C_{1-8} , amino, alcanil(C_{1-8})-amino, di(alcanil(C_{1-8}))-amino, alcanil(C_{1-8})-carbonilo, alcanil(C_{1-8})-carboniloxi, alcanil(C_{1-8})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-8} , alcanilsulfonilo de C_{1-8} , halógeno,

20

5 selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}-$ y $-O(CH_2)_{1-3}-O-$;

20 $(\text{CH}_2)_{3-5}-y-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-;$

R_3 es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6})-

a))amino, alcanil(C₁₋₈)-carbonilo, alcanil(C₁₋₈)-carboniloxi, alcaniloxi(C₁₋₈)-carbonilo, alcanil(C₁₋₈)-aminocarbonilo, alcanil(C₁₋₈)-carbonilamino, alcaniltio de C₁₋₈, alcanilsulfonilo de C₁₋₈, halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi;

5 A es $-(CH_2)_m-$, en donde m es 0, 2 o 3;

Y es $-(CH_2)_nX-$ o $-X(CH_2)_m-$;

X es O, o S

n es 0 o 1;

Z es O, o S;

10 y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Para las modalidades de la presente invención, preferiblemente:

a) R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C₁₋₄;

15 b) R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y propilo;

c) R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y etilo;

d) R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈, alcaniloxi(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, alcaniltio(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, tioformilo, fenilimino-alcanilo de C₁₋₈, fenil-alcanilo de C₁₋₈ y heteroaril-alcanilo de C₁₋₈; en donde el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres

20

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcaniloxi de C₁₋₆ e hidroxí; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción
5 fusionada; en donde la porción se selecciona de -O(CH₂)₁₋₃-O-;

e) R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, metiltioetilo, metoxietilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo y heteroaril-alcanilo de C₁₋₆; en donde el fenilo en cualquier sustituyente que contiene fenilo está sustituido opcionalmente con
10 un grupo hidroxilo;

f) R₃ es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo;

g) R₄ es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₆, alcaniloxi de C₁₋₆, alcanil(C₁₋₆)-aminocarbonilo, alcanil(C₁₋₆)-carbonilamino,
15 halógeno, hidroxí, arilo de C₆₋₁₀, cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiofenilo;

20 h) R₄ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₄, alcaniloxi de C₁₋₄, halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo,

28
26

pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidroxilo;

i) R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-furanilo, e hidroxilo;

j) R_5 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

k) R_5 es hidrógeno;

l) A es $-(CH_2)_{0-2}$;

10 m) A es $-(CH_2)_2$;

n) X es O, o S;

o) n es 0;

p) Z es O; y

q) combinaciones de a) a p) anteriores.

15 Una modalidad de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde:

R_1 es alcanilo de C_{1-3} ;

R_2 es alcanilo de C_{1-3} o hidrógeno;

20 R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-3} , alquinilo de C_{2-3} , alcaniloxi(C_{1-3})-alcanilo de C_{1-3} , alcaniltio(C_{1-3})-alcanilo de C_{1-3} , hidroxialcanilo de C_{1-3} , tioformilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-3} , fenil-alcanilo de C_{1-3} y heteroaril-alcanilo de C_{1-3} ; en donde el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₆ e hidroxí; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción se selecciona de -O(CH₂)₁₋₃-O-;

R₄ es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₆, alcanilo de C₁₋₆, alcanil(C₁₋₆)-aminocarbonilo, alcanil(C₁₋₆)-carbonilamino, halógeno, hidroxí, arilo de C₆₋₁₀, cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiofenilo;

R₅ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

A no existe o es CH₂CH₂;

Y es O, S, CH₂O, u OCH₂;

Z es O; y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde:

R₁ es alcanilo de C₁₋₃;

R₂ es alcanilo de C₁₋₃ o hidrógeno;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, metoxietilo, metiltioetilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ; en donde el fenilo en cualquier sustituyente que contiene fenilo está sustituido opcionalmente con

5 un grupo hidroxilo;

R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo,

10 pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidroxilo;

R_5 es hidrógeno;

A no existe o es CH_2CH_2 ;

Y es O, S, CH_2O , u OCH_2 ;

15 Z es O; y

enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es

20 etilo; R_2 es etilo o hidrógeno; R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, carbamimidolilo, 1-H-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxi-etilo, 2-metil-alilo, 2-metil-but-2-enilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me,

~~31~~
29

metiltioetilo, fenetilo, piridin-2-il-metilo, tiofen-2-il-metilo; R₄ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₄, alcaniloxi de C₁₋₄, halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidroxilo; A no existe o es CH₂CH₂; Y es O, o S; y Z es O.

Otra modalidad de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde:

10 **R₁ es alcanilo de C₁₋₃:**

R₂ es alcanilo de C₁₋₃ o hidrógeno;

**R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, alcaniloxi(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, alcaniltio(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, tioformilo, fenilimino-
alcanilo de C₁₋₈, fenil-alcanilo de C₁₋₈ y heteroaril-alcanilo de C₁₋₈, en donde el
fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de
alcaniloxi de C₁₋₈ e hidroxil; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo
están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de
carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción
fusionada; en donde la porción se selecciona de -O(CH₂)₁₋₃-O-;**

R₄ es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₆.

alcaniloxi de C₁₋₆, alcanil(C₁₋₆)-aminocarbonilo, alcanil(C₁₋₆)-carbonilamino, halógeno, hidroxilo, arilo de C₆₋₁₀, cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, 5 pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiofenilo;

R₃ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

A es CH₂CH₂;

10 Y es O, S, CH₂O, u OCH₂;

Z es O; y

enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención es un compuesto de 15 fórmula (I) en donde:

R₁ es alcanilo de C₁₋₃;

R₂ es alcanilo de C₁₋₃ o hidrógeno;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, metoxietilo, metiltioetilo, tioformilo, 20 feniliminometilo, fenetilo y heteroaril-alcanilo de C₁₋₆; en donde el fenilo en cualquier sustituyente que contiene fenilo está sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo;

R₄ es uno a dos sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₄, alcaniloxi de C₁₋₄, halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo,
 5 tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidrox;

R₃ es hidrógeno;

A es CH₂CH₂;

Y es O, S, CH₂O, u OCH₂;

Z es O; y

10 enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo; R₂ es etilo o hidrógeno; R₃ es un sustituyente seleccionado del grupo
 15 que consiste de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, carbamimidoilo, 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxi-etilo, 2-metil-alilo, 2-metil-but-2-enilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me, metiltioetilo, fenetilo, piridin-2-il-metilo, tiofen-2-il-metilo; R₄ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de
 20 hidrógeno, alcanilo de C₁₋₄, alcaniloxi de C₁₋₄, halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidrox; A es

CH_2CH_2 ; Y es O, o S; y Z es O.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo; R_2 es etilo; R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de

5 benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, carbamimidoilo, 1-*H*-imidazol-4-il-metilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxietilo, alilo, furan-3-il-metilo, H, Me, metiltioetilo y fenetilo; R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-

10 furanilo, e hidroxil; A es CH_2CH_2 ; Y es O, o S; y Z es O.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo; R_2 es etilo; R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de H, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 1-*H*-imidazol-4-il-metilo, furan-3-ilmetilo, piridin-

15 2-ilmetilo, y feniliminometilo; R_4 es un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-furanilo, e hidroxil; A es CH_2CH_2 ; Y es O, o S; y Z es O.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a un

20 compuesto de fórmula (I) en donde el sustituyente R_4 está preferiblemente en la posición 5 o 6 de la fórmula (I).

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto seleccionado del grupo que

consiste de:

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es fenetilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es alilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es alilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 1,1,1-tricloroetoxicarbonilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 2-metil-but-2-enilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

5 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es tiofen-2-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 2-metil-alilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es ciclopropilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es piridin-2-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 1-H-imidazol-4-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 4-hidroxi-3-metoxifenil-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es alilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es fenetilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es fenetilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

5 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es furan-3-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es fenetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es CH_2O , y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es fenetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es furan-3-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es piridin-2-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 2-hidroxifenil-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es carbamimidoilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-prop-2-inoilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3

es H, R₄ es metilcarbonilamino, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es hidroxi-etilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

5 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es feniliminometilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es tioformilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es alilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es metoxietilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es metiltioetilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es metilo, R₄ es metilcarbonilamino, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es piridin-2-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es hidroxietilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-*H*-imidazol-4-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es
5 O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es ciclopropilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metiltiopropilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es hidroxi-etilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3
15 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es metilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es isopropilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es isobutilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es *n*-propilo, R_2 es *n*-propilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

5 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es *n*-propilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es H, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-metilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-fluoro, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-*H*-imidazol-5-ilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es *n*-

butilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-hidroxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es trifluorometilcarbonilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-hidroxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-bromo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-fenilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-piridin-4-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-furan-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-benzotiofen-2-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 7-(N-*t*-butoxicarbonil)pirrol-2-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

5 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 7-piridin-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 7-tiofen-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 7-(3,5-dimetil)isoxazol-4-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es metilo, R₂ es isopropilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 7-pirrol-2-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-bromo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-fenilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-piridin-4-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-furan-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃

es H, R₄ es 5-quinolin-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃

es H, R₄ es 5-tiofen-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃

5 es H, R₄ es 5-hidroxi, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃

es H, R₄ es 5-piridin-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; y

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃

es H, R₄ es 5-fluoro, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O.

10 Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es

H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es 2-metil-but-2-enilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es tiofen-2-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es

20 2-metil-alilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es

piridin-2-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es

1-*H*-imidazol-4-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es alilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O;

5 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es fenetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-*H*-imidazol-5-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-hidroxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-*H*-imidazol-4-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-piridin-4-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-furan-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-hidroxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

45
ψ3

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es isopropilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-bromo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

5 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

10 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es *n*-propilo, R_2 es *n*-propilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-fluoro, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

15 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-piridin-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es isobutilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

20 un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es *n*-butilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-quinolin-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O;

un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3

46
44

es H, R₄ es 5-tiofen-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; y

un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-fenilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O.

Otra modalidad de la presente invención es una composición que
5 comprende el enantiómero dextrorrotatorio de un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; en donde dicha composición está sustancialmente libre del isómero levorrotatorio de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos de 25%, de preferencia menos de 10%,
10 de preferencia menos de 5%, de preferencia menos de 2%, y muy de preferencia menos de 1%, del isómero levorrotatorio, calculado como:

$$\% \text{ de levorrotatorio} = \frac{(\text{masa de levorrotatorio})}{(\text{masa de dextrorrotatorio}) + (\text{masa de levorrotatorio})} \times 100$$

15 Otra modalidad de la presente invención es una composición que comprende el enantiómero levorrotatorio de un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; en donde dicha composición está sustancialmente libre del isómero dextrorrotatorio de dicho compuesto. En el presente contexto,
20 sustancialmente libre significa menos de 25%, de preferencia menos de 10%, de preferencia menos de 5%, de preferencia menos de 2%, y muy de preferencia menos de 1%, del isómero dextrorrotatorio, calculado como:

47
45

$$\% \text{ de dextrorrotatorio} = \frac{(\text{masa de dextrorrotatorio})}{(\text{masa de dextrorrotatorio}) + (\text{masa de levorrotatorio})} \times 100$$

Los compuestos de la presente invención también pueden estar
5 presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para usar en
medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales
farmacéuticamente aceptables" no tóxicas (*Ref. International J. Pharm.*, 1986,
33, 201-217; *J. Pharm Sci.*, 1997 (Enero), 66, 1, 1). Sin embargo, otras sales
bien conocidas para los expertos en la materia pueden ser útiles en la
10 preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o sus sales
farmacéuticamente aceptables. Ácidos orgánicos o inorgánicos
representativos incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico,
yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico,
láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico,
15 mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico,
pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico,
salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Bases orgánicas o inorgánicas
representativas incluyen, sin limitación, sales básicas o catiónicas tales como
benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina,
20 procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos
de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán
derivados funcionales de los compuestos, que son fácilmente convertibles *in*

vivo en el compuesto requerido. De esta manera, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarca el tratamiento de los diversos trastornos indicados con el compuesto descrito específicamente, o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente pero que se convierte *in vivo* en el compuesto especificado después de su administración al paciente. Los procedimientos convencionales para seleccionar y preparar derivados profármacos adecuados se describen por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

10 Los compuestos de acuerdo con esta invención que tienen por lo menos un centro quiral pueden existir consecuentemente como enantiómeros. Adicionalmente, los compuestos que poseen dos o más centros quirales pueden existir como diastereómeros. Se entiende que tales isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además,

15 algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tal se consideran incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos en agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también se consideran incluidos dentro del alcance de esta invención.

20 Cuando los procedimientos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención producen una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante las técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en

47
47

forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales por síntesis estereoespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos se pueden resolver en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede hacer por medio de grupos protectores convencionales, como los que se describen en: "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden remover en un paso subsiguiente conveniente usando los métodos conocidos.

Aunque los compuestos de la presente invención (incluyendo sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar solos, generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico, seleccionado apropiadamente para la vía de

administración que se pretende y según la práctica farmacéutica o veterinaria normal. De esta manera, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden los compuestos de fórmula (I) y uno o más vehículos, excipientes o diluentes farmacéuticamente aceptables.

5 A manera de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas y veterinarias de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento o agente de solubilización adecuado.

 Tabletas o cápsulas de los compuestos se pueden administrar
10 de una en una o dos o más a la vez, según sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

 Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I) se pueden administrar por inhalación o en forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en forma de una loción, solución, crema,
15 ungüento o polvo. Un medio alternativo de administración transdérmica es el uso de un parche de piel. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema que consiste de una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También se pueden incorporar, a una concentración entre 1% y 10% en peso, en un ungüento que consiste de una base de cera blanca o parafina blanda
20 blanca, junto con estabilizadores y conservadores según se requiera.

 Para algunas aplicaciones es preferible administrar las composiciones oralmente en forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa; o en cápsulas u óvulos, solos o en mezcla con

excipientes; o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes.

Las composiciones (y también los compuestos solos) se pueden inyectar parenteralmente, por ejemplo por vía intracavernosa, intravenosa, 5 intramuscular o subcutánea. En este caso, las composiciones comprenderán un vehículo o diluyente adecuado.

Para administración parenteral, las composiciones se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o monosacáridos, para hacer la solución isotónica con la 10 sangre.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones se pueden administrar en la forma de tabletas o pastillas que se pueden formular de la manera convencional.

A manera de ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas 15 y veterinarias que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente como ingrediente activo, se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas 20 dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo oral, parenteral). De esta manera, para preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores,

estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas como polvos, cápsulas y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también se pueden recubrir con sustancias tales como azúcares, o con recubrimientos entéricos, a fin de modular el sitio mayor de absorción. Para administración parenteral, el vehículo usualmente consistirá de agua estéril, y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con los aditivos apropiados.

Convenientemente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches transdérmicos bien conocidos para los expertos en la materia. Desde luego, para administración en forma de un sistema de suministro transdérmico, la dosificación será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

También es evidente para el experto en la materia que la dosis terapéuticamente efectiva de los compuestos activos de la invención, o una composición farmacéutica de los mismos, variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto se pueden determinar fácilmente las dosis por

administrar, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición patológica. Además, será necesario ajustar la dosis a una concentración terapéutica apropiada tomando en cuenta los factores asociados con el sujeto particular tratado, que incluyen edad, peso y dieta del sujeto, y el horario de administración. Así, las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso promedio. Desde luego, puede haber casos individuales que ameriten escalas de dosificación más altas o más bajas y están dentro del alcance de esta invención.

10 Siempre que se requiera usar los compuestos de la invención como analgésicos o antipiréticos para un sujeto en necesidad de los mismos, los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriormente mencionados, o por medio de las composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la
15 técnica.

La invención también provee un envase o equipo farmacéutico o veterinario que comprende uno o más recipientes que contienen uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas y veterinarias de la invención. Opcionalmente puede haber un instructivo asociado con dichos
20 recipientes, en la forma prescrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos; dicho instructivo indica la aprobación, por parte de la agencia, de la manufactura, uso o venta para administración humana.

84
52

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar el dolor, de leve a moderadamente severo, en animales de sangre caliente como los seres humanos, mediante la administración de una dosis analgésicamente efectiva. La escala de dosificación sería de

5 aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 15,000 mg, en particular de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3500 mg o, más en particular, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo, en un régimen de aproximadamente 1 a 4 veces al día para una

10 persona promedio (70 kg); sin embargo, es evidente para el experto en la materia que la cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos activos de la invención variará según los tipos de dolor tratado.

Para administración oral preferiblemente se provee una composición farmacéutica en forma de tabletas que contienen 0.01, 10.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste

15 sintomático de la dosis al sujeto tratado.

Los ejemplos de los tipos de dolor considerados en el alcance de la presente invención incluyen, sin limitación, dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con lesión estructural o de tejido blando, dolor relacionado con enfermedad progresiva,

20 dolor neuropático y dolor agudo, tal como el causado por lesión aguda, trauma o cirugía, y dolor crónico tal como cefalea y el causado por condiciones neuropáticas, condiciones posteriores al ataque cerebral y migraña.

Los compuestos de la presente invención también son útiles

como inmunosupresores, antiinflamatorios, agentes para el tratamiento y
prevención de condiciones neurológicas y siquiátricas, por ejemplo depresión
y enfermedad de Parkinson, agentes para el abuso de drogas y alcohol,
agentes para el tratamiento de la gastritis y la diarrea, agentes
5 cardiovasculares, y agentes para el tratamiento de enfermedades
respiratorias.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en
el tratamiento del dolor causado por osteoartritis, artritis reumatoide,
fibromialgia, migraña, cefalea, dolor dental, quemaduras, quemaduras solares,
10 picadura de serpiente (en particular la picadura de serpiente venenosa),
picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia
prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis de
contacto/hipersensibilidad, comezón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis,
celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular,
15 neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de extremidad fantasma,
íleo postoperatorio, colecistitis, síndrome doloroso postmastectomía, dolor
neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática refleja, síndrome de
Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca urente, neuralgia
postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea de racimo, cefalea de migraña,
20 neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética,
neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis óptica, neuritis
postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de Gombault,
neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada,

neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, cefalea por sinusitis, 5 cefalea por tensión, trabajo de parto, parto, cólicos menstruales y cáncer.

Con respecto al uso de los presentes compuestos en el tratamiento de enfermedades o condiciones como las mencionadas anteriormente, los expertos en la materia pueden determinar una dosis terapéuticamente efectiva usando los modelos de animal establecidos. Tal 10 dosis probablemente estaría en la escala de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 15,000 mg de ingrediente activo, administrado 1 a 4 veces al día, para una persona promedio (70 kg).

Métodos generales de síntesis

15 Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos generales de síntesis que se describen más abajo y se ilustran en los esquemas siguientes. Puesto que los esquemas son una ilustración, la invención no se debe considerar como limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La 20 preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas es del dominio de los expertos en la materia.

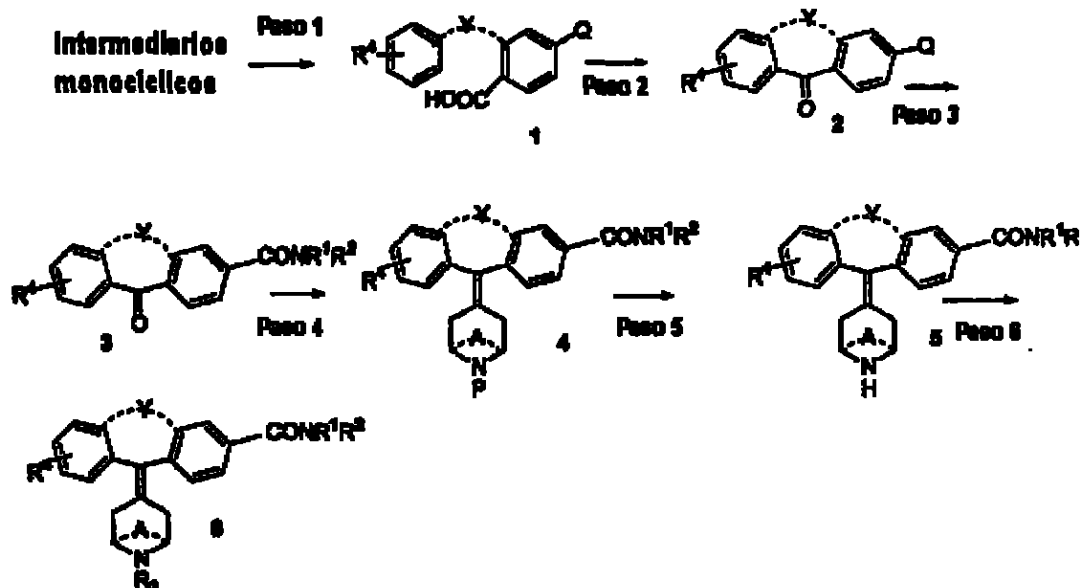
La preparación de los compuestos de esta invención se ilustra en los esquemas 1 y 2. Ambos esquemas proceden con la misma estrategia

53
55

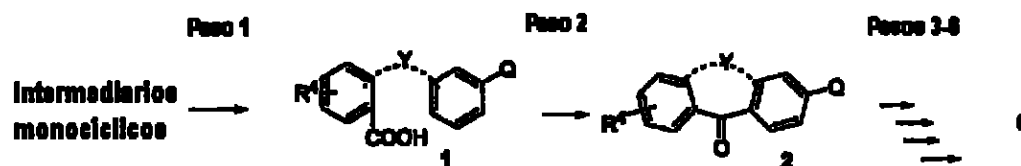
general. En el paso 1, se prepara un intermediario 1 con dos anillos de benceno unidos por un enlazador -Y-. El enlazador -Y- sería de la forma - $(CH_2)_n-X$ -, en donde X puede ser oxígeno o azufre y n puede ser cero o uno. Un anillo de benceno lleva un grupo, Q, que es un grupo fácilmente transformable en una amida de ácido carboxílico. Ejemplos de dichos grupos Q son flúor, bromo, yodo o trifluorometanosulfonyloxi. Un anillo de benceno debe llevar un ácido carboxílico en posición *orto* con respecto al enlazador -Y-. El átomo X puede estar unido al anillo de benceno que lleva el grupo Q o al anillo de benceno que carece del grupo Q. Los esquemas 1 y 2 difieren en que en el esquema 1 el ácido carboxílico está en el anillo de benceno que lleva el grupo Q (1A y 1B), mientras que en el esquema 2 la función de ácido carboxílico está en el anillo de benceno que no lleva el grupo Q (1C, 1D y 1E).

Esquema 1

15



20

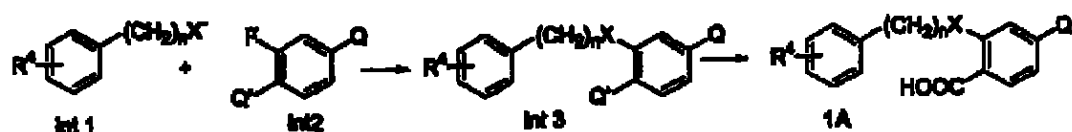
Esquema 2

5

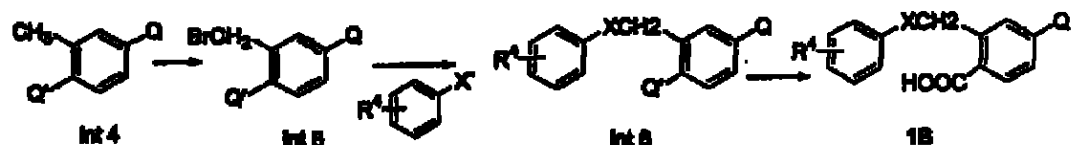
En el paso 1 se construye el enlazador $-Y-$ entre dos intermediarios monocíclicos. Para el esquema 1, paso 1, el puente se puede construir por desplazamiento aromático nucleofílico del fluoruro del intermediario int 2 (en donde Q' es un grupo atrayente de electrones, fácilmente convertible en un ácido carboxílico, por ejemplo ciano o carbalcoxi), con un fenóxido, tiofenóxido, bencilóxido o tiobencilóxido, int 1. Entonces se obtienen los compuestos 1A por hidrólisis con un hidróxido de metal alcalino. Para la construcción del puente de los compuestos del tipo 1B, se prepara un compuesto intermediario de halogenuro de bencilo (int 5) por medio de bromación NBS del tolueno correspondiente (int 4). La reacción de int 5 con un fenóxido o tiofenóxido produce int 6. El compuesto 1B se puede obtener mediante la hidrólisis de int 6 con hidróxido de metal alcalino.

10

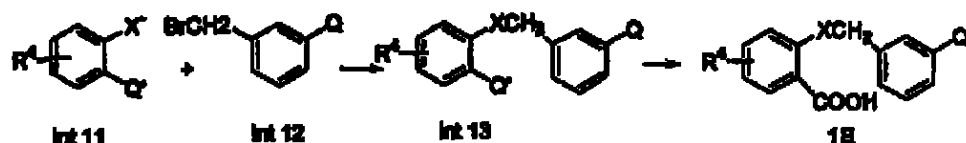
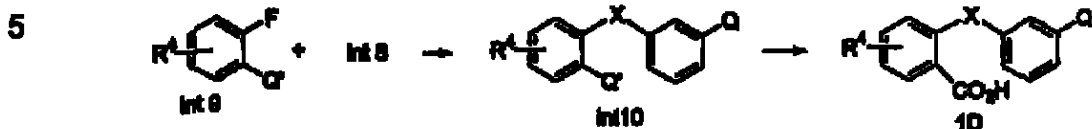
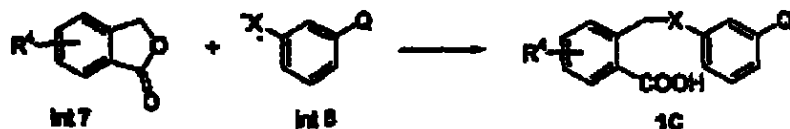
15

Esquema 1, Paso 1

5



Para el esquema 2, Paso 1, para preparar los compuestos 1C, se hace reaccionar un ftaluro (int 7) con un fenóxido o tiofenóxido (int 8). Para preparar los compuestos 1D, el puente se puede construir por desplazamiento nucleofílico aromático del fluoruro del intermediario int 9 con fenóxidos o tiofenóxidos (int 8). Entonces se obtienen los compuestos 1D por hidrólisis de int 10 con un hidróxido de metal alcalino. Para la construcción del puente de los compuestos de tipo 1E, la reacción de un compuesto intermediario de bromuro de bencilo (int 12) con un fenóxido o tiofenóxido (int 11) produce el int 13. Entonces se puede obtener el compuesto 1E por hidrólisis de int 13 con un hidróxido de metal alcalino.

Esquema 2, Paso 1

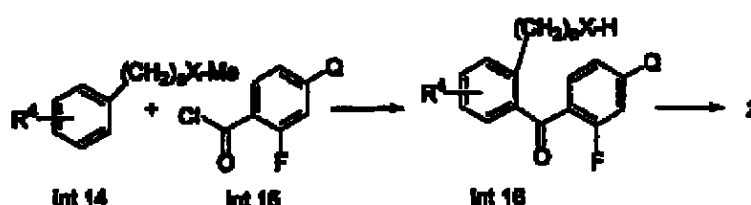
10 Después del paso 1, los esquemas se unen. En el paso 2, los compuestos 1 son convertidos por cicloacilación en las cetonas 2, usando por ejemplo, BF_3 , Et_2O -ácido trifluoroacético o ácido polifosfórico. Alternativamente, la ciclización se puede efectuar convirtiendo el ácido 1 en un cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de tionilo, seguido por cierre de anillo de Friedel-Crafts en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio.

15

Además, los pasos 1 y 2 se pueden hacer a la inversa para dar los compuestos 2, que quedan listos para entrar al paso 3. Por ejemplo, la cicloacilación entre un éter metílico (int 14) y un cloruro de ácido sustituido apropiadamente, provee la cetona (int 16), que ha sido desmetilada simultáneamente bajo las condiciones de reacción de Friedel-Crafts. La formación subsiguiente del puente -Y- por medio de un desplazamiento aromático nucleofílico, da los compuestos 2 listos para entrar al paso 3.

20

54

Esquema 3. Pasos 1 y 2

5

En el paso 3, la función Q de los compuestos 2 se convierte en un grupo amida de ácido carboxílico para dar los compuestos de fórmula 3. Esto se puede realizar primero por conversión en un éster mediante alcóxycarbonilación, por ejemplo, con monóxido de carbono, un alcohol alifático, una trialcanilamina y un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). El éster se puede hidrolizar para formar un ácido y finalmente se convierte en una amida primaria, secundaria o terciaria, mediante una reacción de acoplamiento con amoníaco, una amina primaria, o una amina secundaria. La conversión de ácido en amida se puede realizar primero por conversión en un cloruro de ácido, por ejemplo, usando cloruro de tionilo, seguido por una reacción de Schotten-Baumann usando amoníaco o una amina e hidróxido de metal alcalino. Alternativamente, el éster se puede convertir directamente en la amida mediante la acción de una amida de dimetilaluminio. En lugar de proceder a los compuestos 3 por medio de un éster, se puede transformar el grupo Q en una amida de ácido carboxílico por medio de un nitrilo. La síntesis del nitrilo se puede hacer por tratamiento de los compuestos 2 con Zn(CN)_2 y un catalizador de paladio como $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, o por tratamiento de los compuestos 2 con CuCN a temperatura elevada. El

60

nitrilo se hidroliza usando un hidróxido de metal alcalino que produce el mismo ácido derivado del éster.

Para realizar el paso 4, se une al sistema tricíclico una función 4-piperidinilideno u 8-tropanilideno, reemplazando la cetona para dar los
5 compuestos de tipo 4 (en el caso de piperidinilideno la función -A- no existe, mientras que en el caso de tropanilideno, representa $-(CH_2)_2$). Esta operación se puede hacer mediante una condensación de McMurray de las cetonas 3 con 4-piperidinonas u 8-tropinonas, producidas por un reactivo de
10 tetracloruro de titanio a polvo de zinc. Alternativamente, se puede agregar a la cetona un halogenuro de 4-piperidinil-magnesio o halogenuro de 8-tropanilidenil-magnesio para producir carbinos. La deshidratación de estos carbinos con reactivos ácidos tales como ácido fórmico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, produce los compuestos de tipo 4.

15 Si se desea, la operación de los pasos 3 y 4 se puede hacer en orden invertido.

Como se ilustra en los esquemas 1 y 2, los átomos de nitrógeno de los compuestos 4 llevan un grupo P. Este grupo puede ser un alcanilo, alquenilo o aralcanilo, en cuyo caso son los productos terapéuticamente útiles
20 de esta invención. El grupo P también puede ser alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo. Estos últimos grupos se pueden convertir en aminas secundarias 5 como se ilustra en el paso 5. Estas transformaciones se pueden realizar usando algunos reactivos ácidos como bromuro de hidrógeno

43
61

o yoduro de trimetilsililo. Los compuestos de tipo 4 que llevan grupos fácilmente separables tales como metilo, alilo o bencilo se pueden transformar en los derivados alcóxicarbonilo anteriormente mencionados por tratamiento con alcanilcloro-formiatos tales como cloroformiato de etilo o cloroformiato de 1-cloroetilo, y así, sirven como fuentes de los compuestos 5.

Finalmente las aminas secundarias 5 se pueden convertir en cualquier grupo final deseado de la invención 6 como se muestra en el paso 6. Estas transformaciones se pueden realizar por alquilación reductiva usando un compuesto carbonilo y un agente reductor como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. También se pueden efectuar por alquilación, usando un halogenuro de alcanilo, alquenilo o aralquilo, y una base orgánica o inorgánica.

Los productos finales deseados de la presente invención pueden incluir modificaciones químicas en R_4 . Tales transformaciones pueden incluir la desalquilación de éteres de alquilo inferior para dar los alcoholes correspondientes, usando reactivos tales como trihalogenuros de boro. Los compuestos en donde R_4 es un átomo de halógeno pueden participar en reacciones de acoplamiento mediadas por metal de transición, tales como la química de Suzuki, Stille o Negishi.

Los compuestos en donde el puente -A- es $-(CH_2)_2-$ son quirales. Se pueden separar en sus enantiómeros por cromatografía en fase estacionaria quiral después de los pasos 4, 5, o 6. Alternativamente, los compuestos básicos de tipo 4, 5 y 6 se pueden convertir en sales

44
62

diastereoméricas por mezcla con un ácido quiral, y se pueden resolver en sus enantiómeros por cristalización fraccionada.

Generalmente es preferible que el producto respectivo de cada paso del procedimiento sea separado de otros componentes de la mezcla de reacción, y sea sometido a purificación antes de su uso como material de partida en un paso subsiguiente. Las técnicas de separación incluyen normalmente evaporación, extracción, precipitación y filtración. Las técnicas de purificación incluyen normalmente cromatografía en columna (Still, W. C. y otros, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2921), cromatografía en capa delgada, cristalización y destilación. Las estructuras de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirman por medio de métodos espectroscópicos, espectrométricos y analíticos, que incluyen resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masa (MS) y cromatografía de líquidos (HPLC). En las descripciones para la preparación de los compuestos de esta invención, éter etílico, tetrahidrofurano y dioxano son ejemplos comunes de un solvente etéreo; benceno, tolueno, hexano y ciclohexano son solventes hidrocarburos típicos; y diclorometano y dicloroetano son solventes hidrocarburos halogenados representativos. En los casos en que el producto se aísla como la sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener mediante las técnicas conocidas para los expertos en la materia. En los casos en que el producto se aísla como una sal de adición de ácido, la sal puede contener uno o más equivalentes del ácido.

Los enantiómeros de los compuestos de la presente invención se

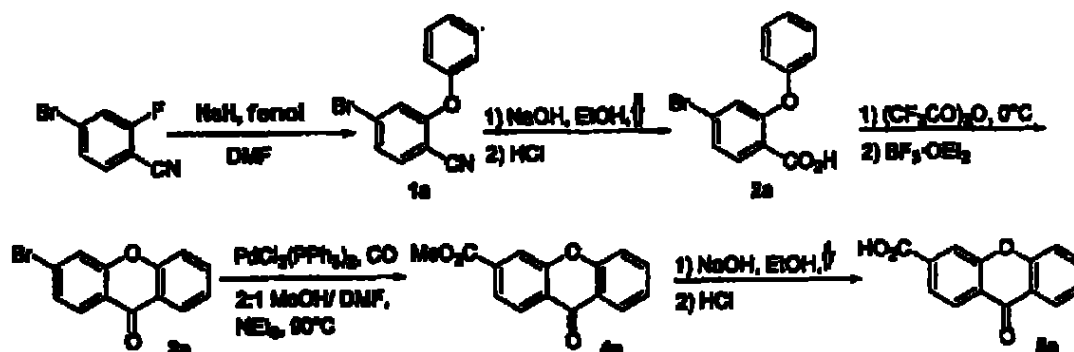
pueden separar usando HPLC quiral.

Compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos generales de síntesis anteriormente descritos, y se ilustran más particularmente en los esquemas que siguen.

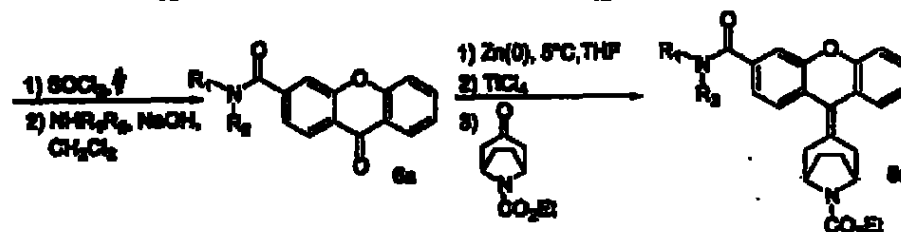
- 5 Puesto que los esquemas son ilustraciones, la invención no se debe considerar limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas es del dominio de los expertos en la materia.

EJEMPLOS**Ejemplo A**

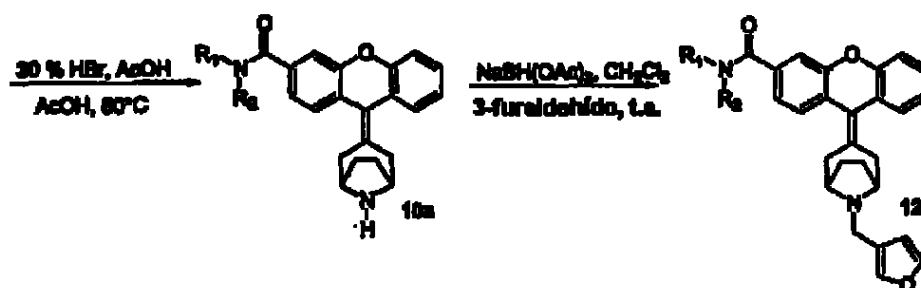
5



10



15

**Procedimiento 1****4-Bromo-2-fenoxi-benzonitrilo, 1a**

Se pesó hidruro de sodio (12 g, 300 mmol) (60% en peso) en un
matraz y se lavó libre de aceite con varios enjuagues de hexano. El hexano
se decantó y se desechó y al matraz se le agregó DMF. A la mezcla de NaH
se le agregó a gotas una solución en DMF de fenol (23.5 g, 250 mmol en 100
mL de DMF) y se agitó a temperatura ambiente. Al fenóxido se le agregó a

47
65

gotas una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (50 g, 250 mmol en 100 mL de DMF). Después de completar la adición, la reacción se puso en reflujo 20 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vació en NaOH 1N frío. Se formó un precipitado fino de color canela y se recogió por filtración al vacío, para dar 62.04 g (226 mmol) del compuesto 1a. MS m/z (MH^+) 277.

Procedimiento 2

Acido 4-bromo-2-fenoxi-benzoico, 2a

Se agregó 4-bromo-2-fenoxi-benzonitrilo (35.3 g, 129 mmol) a 130 mL de EtOH, seguido por 340 mL de NaOH al 20% (ac.). La reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vació en HCl 6 N para formar un precipitado. El sólido se recogió por filtración al vacío y se disolvió en THF -éter etílico, 3:1, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche, para dar 35.1 g (128 mmol) del producto deseado. MS m/z (MH^+) 292.

Procedimiento 3

3-Bromo-xanten-9-ona, 3a

A una suspensión de ácido 4-bromo-2-fenoxi-benzoico (35.1 g, 120 mmol) en CH_2Cl_2 (350 mL), a 0 °C, se le agregó a gotas anhídrido trifluoroacético (20.3 mL, 144 mmol), y la reacción se agitó durante 15 min. En ese momento se le agregó a gotas eterato dietílico de trifluoruro de boro (1.46 mL, 12.0 mmol). La reacción se hizo homogénea agitando 1 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la reacción se vació en

NaOH 1N y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para dar el compuesto **3a** (32.14 g, 116 mmol). MS m/z (MH^+) 275.

Procedimiento 4

Ester metílico del ácido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 4a

- 5 Una muestra del compuesto **3a** (20 g, 72.2 mmol) se disolvió en una solución de MeOH/DMF 2:1 (600 mL). A esta solución se le agregó trietilamina (40 mL, 290 mmol) y la solución se desgasificó con argón. A esta se le agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2.0 g, 2.85 mmol); la reacción se transfirió a una bomba y se cargó con 10.5 kg/cm² de CO (g). La reacción
- 10 se agitó a 90 °C durante 24 h. Después de terminar, la reacción se enfrió a 40 °C y se le agregó CH₂Cl₂. La reacción se filtró todavía caliente y se evaporó, para dar el producto crudo. La recristalización de etanol dio 18.62 g (65.4 mmol) del compuesto **4a**. MS m/z (MH^+) 255.

Procedimiento 5

- 15 Acido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 5a

- Una muestra del éster metílico del ácido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, compuesto **4a** (16.6 g, 65.3 mmol), se suspendió en 250 mL de NaOH 3 N y 250 mL de EtOH, y se calentó a reflujo durante 1 h. En ese momento se evaporó el EtOH, la reacción se vació en HCl 6 N sobre hielo, y
- 20 se extrajo con grandes volúmenes de THF/éter dietílico, 1:1. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, para producir 13.35 g del compuesto **5a** (55.6 mmol) después de secar durante la noche en un horno de vacío a 50 °C.

Procedimiento 6**Dietilamida del ácido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 6a**

Una muestra del compuesto 5a (13.4 g, 55.6 mmol) se suspendió en 220 mL de CH₂Cl₂ y se le agregaron 24.4 mL (330 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se puso en reflujo durante 6 h, agregando aproximadamente 10 mL más de cloruro de tionilo por hora, hasta que la reacción se hizo homogénea. En ese momento, el cloruro de tionilo y el solvente se removieron al vacío y el residuo remanente se diluyó con 220 mL más de CH₂Cl₂. A la suspensión se le agregaron 100 mL de NaOH 1.5 N enfriado en hielo, 100 mL de CH₂Cl₂, y 17 mL (166 mmol) de dietilamina. Después de agitar 15 min a temperatura ambiente, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para producir el compuesto 6a (14.7 g, 49.8 mmol). MS *m/z* (MH⁺) 296.

Etilamida del ácido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 7a

Siguiendo el procedimiento 6, sustituyendo con etilamina la dietilamina, el compuesto 6a se convirtió en su monoetilamida. MS *m/z* (MH⁺) 267.9.

Procedimiento 7**Ester etílico del ácido 3-(3-dietilcarbamoyl-xanten-9-iliden)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, 8a**

Una suspensión de zinc metálico en polvo (24.2 g, 370 mmol) en THF (325 mL), se trató a gotas con tetracloruro de titanio (IV) (20.3 mL, 180

mmol), bajo argón y a 5 °C. La reacción se puso entonces a reflujo durante 2 h. El calor se retiró y se le agregó a gotas una solución del compuesto 6a (13.69, 46 mmol) y N-carbetoxinortropinona (9.21 g, 46 mmol) en 100 mL de THF. La reacción se puso a reflujo otras 2 h. En ese momento la reacción se
 5 enfrió y se agregó a un exceso de carbonato de potasio en agua de hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, para dar 22 g de una goma. Este producto crudo se sometió a cromatografía usando EtOAc/hexano 1:1, para producir 17 g (36.9 mmol) del compuesto 8a. MS m/z
 10 (MH^+) 461.8.

Etilamida del ácido 9-(8-fenetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 9a

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento 7, sustituyendo con el compuesto 7a el compuesto 6a, y sustituyendo con N-fenetil-4-tropinona la carbetoxinortropinona. MS m/z = 465.1 ($M+1$); 1H RMN 300 MHz (DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 3H), 1.3 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.5 (q, 2H), 3.0-3.4 (m, 8H), 4.05 (m, 2H), 7.1-7.7 (m, 11H), 8.5 (m, 1H).

Procedimiento 8

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 10a
 20

Una muestra del compuesto 8a (16.0 g, 34.8 mmol) se disolvió en 35 mL de ácido acético y se le agregaron bajo argón 100 mL de HBr al 30% en ácido acético, antes de calentar en un baño de vapor durante 1 h. La

reacción se enfrió, se agregó a NaOH enfriado con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre carbonato de potasio. La evaporación del solvente produjo 12 g del compuesto 10a crudo, que se purificó por cromatografía en columna con NH_3 2 N en metanol 7% / CH_2Cl_2 93%, para dar 7.66 g (19.7 mmol) del compuesto 10a. MS m/z = 389.3 (M+1); ^1H RMN 300 MHz (CDCl_3) δ 1.1-1.4 (m, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.7-3.0 (m, 4H), 3.4 (br s, 4H), 3.5-3.7 (m, 4H), 7.0-7.3 (m, 7H).

Dietilamida del ácido 9-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 11a

10 Siguiendo el procedimiento 7 y sustituyendo con tropinona la N-carbetoxinortropinona, el compuesto 6a se convirtió en el compuesto del título. MS m/z = 403.2 (M+1); ^1H RMN 300 MHz (CDCl_3) δ 1.2 (br s, 6H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (br s, 2H), 3.6 (m, 4H), 7.0-7.3 (m, 7H).

15 Procedimiento 9

Dietilamida del ácido 9-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 12a

A una muestra del compuesto 10a (0.65 g, 1.7 mmol) disuelto en 20 mL de CH_2Cl_2 , se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.53 g, 2.5 mmol) y 3-furaldehído (0.17 mL, 2.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se diluyó con 10 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía

32
20

en columna de vaporización instantánea, eluyendo con NH_3 0.5 M en metanol, 5% / CH_2Cl_2 , para dar el compuesto **12a** (0.25 g, 0.53 mmol). MS m/z = 489.0 ($M+1$); ^1H RMN 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.1 (br s, 6H), 1.35 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.85 (br s, 2H), 4.05 (d, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 7H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

Procedimiento 10

Dietilamida del ácido 9-[8-(metilsulfanil-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-3-ílden]-9H-xanteno-3-carboxílico, **13a**

Una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1.4 g, 7.5 mmol) en 20 mL de agua, se agregó a una solución en agitación de dimetilacetal de (metiltio)acetaldehído (1.0 mL, 7.5 mmol) en 15 mL de CH_2Cl_2 , y la reacción se agitó vigorosamente durante 4 h. La fase acuosa se separó y se saturó con NaCl y después se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y después con salmuera. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Al filtrado se le agregó el compuesto **10a** (0.060 g, 0.15 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.040 g, 0.19 mmol); la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se lavó con NaOH 1 M y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando cromatografía de vaporización instantánea. El producto se eluyó con NH_3 0.5 M en metanol, 10% / CH_2Cl_2 , y se concentró. Por trituración en cloroformo y éter dietílico se obtuvo el compuesto **13a** puro (0.040 g, 0.086 mmol). MS m/z = 463.8 ($M+1$).

Procedimiento 11**Dietilamida del ácido 9-(8-ali-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 14a**

A una muestra del compuesto 10a (0.37 g, 0.95 mmol) en 6 mL
5 de acetonitrilo se le agregó carbonato de potasio (0.53 g, 3.81 mmol) y
bromuro de alilo (80 µL, 0.95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 20 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con
CH₂Cl₂. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio y
se concentró. El producto se purificó por cromatografía de vaporización
10 instantánea en columna de gel de sílice, eluyendo con NH₃ 0.5 M en metanol,
10% /CH₂Cl₂, para producir 0.11 g (0.25 mmol) del compuesto 14a. El
producto se convirtió en su sal HCl usando cloruro de hidrógeno etéreo. MS
 m/z = 429.0 (M+1); ¹H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 1.1-1.4 (m, 6H), 1.7 (m, 2H),
2.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 4.7
15 (m, 2H), 5.5-5.9 (m, 4H), 6.3 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H).

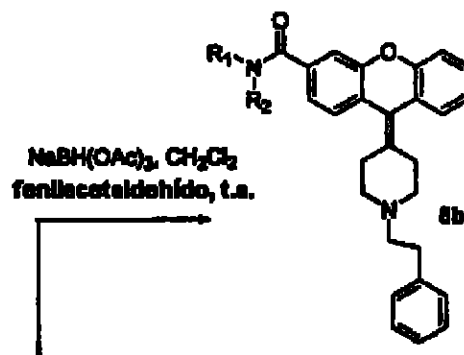
Dietilamida del ácido 9-[8-(2-metoxi-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden]-9H-xanteno-3-carboxílico, 15a

Siguiendo el procedimiento 11 y sustituyendo el bromuro de alilo
con 3 equivalentes de éter metílico de 2-bromoetilo, el compuesto 10a se
20 convirtió en el compuesto del título 15a. El producto se convirtió en su sal HCl
usando cloruro de hidrógeno etéreo. MS m/z = 447.4 (M+1); ¹H RMN 300 MHz
(CDCl₃) δ 1.0-1.2 (m, 6H), 1.3 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.1-3.2 (m,
2H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 7.1-7.4 (m,

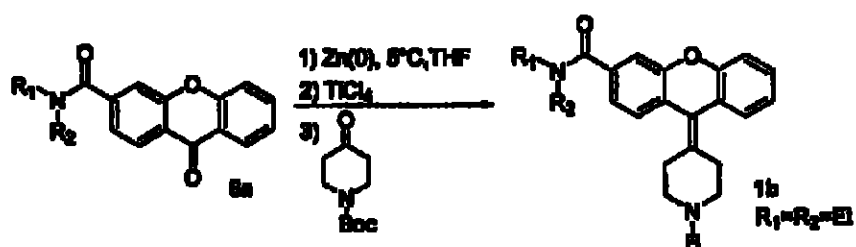
7H).

Ejemplo B

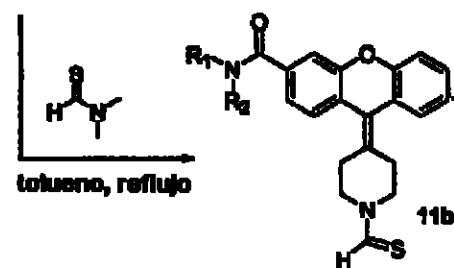
5



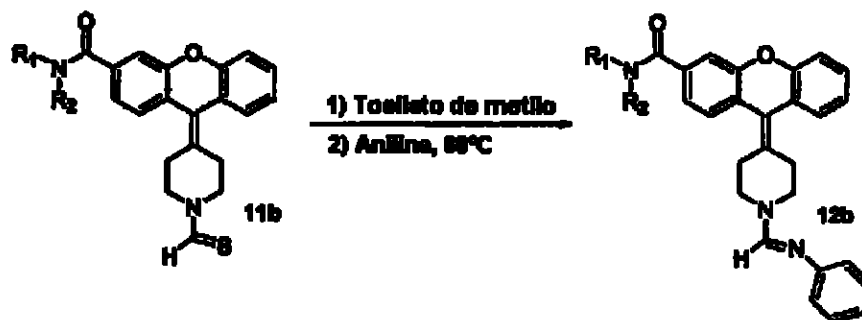
10



15



20



75
93

Fumarato de dietilamida del ácido 9-piperidin-4-iliden-9H-xanteno-3-carboxílico, 1b

Siguiendo el procedimiento 7, sustituyendo la N-carbetoxinortropinona con N-Boc-piperidona, el compuesto 1b se sintetizó en un paso, partiendo del compuesto 6a, con la remoción simultánea del grupo protector Boc. Se purificó sobre gel de sílice usando cromatografía de vaporización instantánea. El producto se eluyó con NH₃ 2 N en metanol, 10% /CH₂Cl₂. Se preparó una sal de fumarato de 2-PrOH. MS *m/z* (MH⁺) 363.2; ¹H RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ 1.1 (br s, 6H), 2.8 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 3.3, 3.4 (br s, 4H), 6.4 (s, 2H) 7.1-7.5 (m, 7H).

Etilamida del ácido 9-piperidin-4-iliden-9H-xanteno-3-carboxílico, 2b

El compuesto del título 2b se sintetizó siguiendo el procedimiento 7, sustituyendo el compuesto 6a con el compuesto 7a, y sustituyendo la N-carbetoxinortropinona con N-Boc-piperidona. MS *m/z* (MH⁺) 334.8.

Clorhidrato de dietilamida del ácido 9-(1-furan-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 3b

Siguiendo el procedimiento 9, el compuesto 1b se convirtió en el compuesto del título 3b. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con metanol 3% /CH₂Cl₂, para dar el producto. Se preparó una sal clorhidrato de Et₂O/HCl. MS *m/z* (MH⁺) 363.2; ¹H RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ 1.2 (br d, 6H), 2.4 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 10H), 4.0 (s, 2H), 6.8 (s, 1H) 7.1-7.3 (m, 7H), 7.5 (s,

76
74

1H), 7.7 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

Procedimiento 12

Dietilamida del ácido 9-(1-carbamimidoil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico. 4b

5 Una solución del compuesto 2b (0.025 g, 0.069 mmol) y c (0.015 g, 0.36 mmol) en 4 mL de agua se puso en reflujo. Después de 3 h, la reacción estaba 50% completa. Se le agregó más cianamida y la mezcla se calentó 24 h más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por HPLC: acetonitrilo 15-
10 70% / agua /TFA 0.1%. Se aisló la sal TFA del compuesto 4b (1.4 mg, 3.5 µmol). MS *m/z*= 405.1 (M+1); ¹H RMN 300 MHz (DMSO-*d*₆) δ 1.1 (br s, 6H), 2.8 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 6H), 7.1-7.5 (m, 7H).

Dietilamida del ácido 9-(R³-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico. 5b-8b

15 Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento 9, sustituyendo el 3-furaldehído con el aldehído apropiado:

Ej. #	Aldehído	R ³	MS <i>m/z</i> (MH ⁺)
5b	2-piridincarboxaldehído	piridin-2-il-metilo	454.5
6b	salicilaldehído	2-hidroxi-bencilo	469.2
7b	formalina	metilo	377.26
20 8b	fenilacetaldehído	fenetilo	467.33

Clorhidrato de dietilamina del ácido 9-(1-prop-2-ynil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 9b

Siguiendo el procedimiento 11, sustituyendo el bromuro de alilo con bromuro de propargilo, el compuesto 1b se puso en reflujo durante 12 h en acetonitrilo. El producto crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol 3% /CH₂Cl₂, y después se convirtió en su sal clorhidrato con cloruro de hidrógeno etéreo. MS *m/z* (MH⁺) 401.4; ¹H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 1.2 (br d, 6H), 2.6 (s, 1H), 2.9 (m, 2H) 3.1-3.6 (m, 10H), 3.9 (s, 2H), 7.15-7.3 (m, 7H), 13.5 (s, 1H).

Dietilamida del ácido 9-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-iliden]-9H-xanteno-3-carboxílico, 10b

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto 1b, siguiendo el procedimiento 11, sustituyendo el bromuro de alilo con 2-yodo-etanol. MS *m/z* (MH⁺) 407.0; ¹H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 1.2 (br d, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 8H), 4.0 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.15-7.3 (m, 7H).

Procedimiento 13

Dietilamida del ácido 9-(1-tioformil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 11b

Una muestra del compuesto 1b (0.77 g, 2.1 mmol) se puso en reflujo en 2 mL de tolueno con N,N-dimetil-tioformamida (0.36 mL, 4.24 mmol) durante 5 h. El producto crudo se purificó en una columna de cromatografía

de vaporización instantánea a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 45% en hexano, para producir 0.66 g (1.6 mmol) del compuesto 11 b. Se observaron dos rotámeros por ^1H -RMN. MS m/z (MH^+) 406.9. ^1H RMN 300 MHz (CDCl_3) δ 1.2 (br d, 6H), 2.9 (m, 3H), 3.3 (m, 2H) 3.4-3.7 (m, 3H), 3.9 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H), 9.3 (s, 1H).

Procedimiento 14

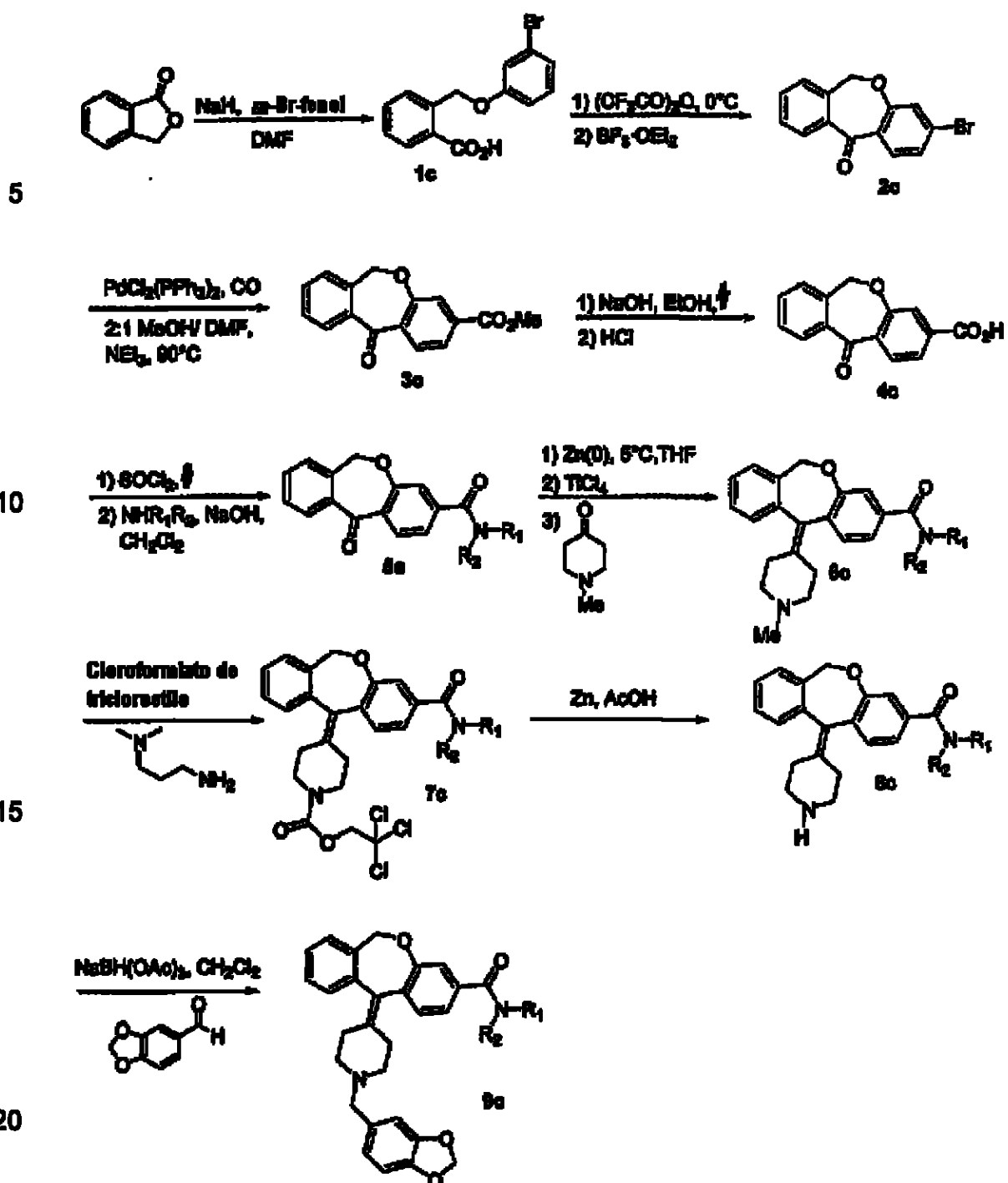
Dietilamida del ácido 9-(1-feniliminometil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 12b

Una muestra del compuesto 1b (0.1 g, 0.25 mmol) en 1 mL de cloroformo se puso en un tubo de presión y se trató con tosilato de metilo (0.037 mL, 0.25 mmol). La reacción se calentó 1 h en un baño de vapor. En ese momento la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó anilina (0.023 mL, 0.25 mmol); la reacción se calentó de nuevo en un baño de vapor otras 2 h. Después de 2 h, la reacción se enfrió, se lavó con NaOH 1N, y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice, eluyendo el producto con metanol 5% / CH_2Cl_2 , seguido por conversión a su sal clorhidrato con cloruro de hidrógeno etéreo (0.004 g, 0.009 mmol). MS m/z (MH^+) 466.3. ^1H RMN 300 MHz (CDCl_3) δ 1.2 (br s, 6H), 3.1 (m, 4H), 3.3 (d, 2H) 3.4-3.8(m, 4H), 4.3 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 10H), 7.7 (s, 2H), 8.0 (s, 1H), 13.6 (s, 1H).

Dietilamida del ácido 9-(1-aliil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 13b

El compuesto 1b se convirtió en el compuesto del título 13b,

siguiendo el procedimiento 11 y sustituyendo el compuesto 10a con el compuesto 1b. MS m/z (MH^+) 403.3, 1H RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ 1.2 (br d, 6H), 2.5 (m, 2H), 3.1-3.7(m, 12H), 5.4 (m, 2H),) 6.2 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H).

Ejemplo C

Procedimiento 15**Acido 2-(3-bromo-fenoximetil)-benzoico, 1c**

Una solución de m-bromo-fenol (9.4 mL, 0.100 mmol) en 25 mL de THF se agregó gota a gota a hidruro de sodio (4.0 g, 0.10 mmol), que se
5 había lavado de aceite con hexano. Cuando cesó el burbujeo, el solvente se evaporó y se le agregó ftaluro (13 g, 0.1 mmol). La reacción se calentó a 200 °C en un baño de aceite durante 1 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua, se lavó con éter dietílico y se acidificó con HCl. El sólido se recogió y se secó al aire para producir 22.3 g (72.9 mmol) del compuesto 1c. MS m/z
10 305.31 (M-H).

3-Bromo-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ona, 2c

El compuesto 1c (22.3 g, 72.6 mmol) se convirtió en el compuesto del título 2c (15.2 g, 52.3 mmol) usando una adaptación del procedimiento 3. MS m/z (MH⁺) 289.

15 **Ester metílico del ácido 11-oxo-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 3c**

Una muestra del compuesto 2c (5.0 g, 17 mmol) se convirtió en el éster metílico deseado (3.0 g, 11.2 mmol) usando una adaptación del procedimiento 4.

20 **Acido 11-oxo-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 4c**

Una muestra del compuesto 3c (6.0 g, 22 mmol) se convirtió en el ácido carboxílico correspondiente (5.5 g, 21.6 mmol) usando una adaptación del procedimiento 5.

Dietilamida del ácido 11-oxo-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 5c

Una muestra del compuesto 4c (5.5 g, 21.6 mmol) se convirtió en su dietilamida correspondiente (4.28 g, 13.8 mmol) siguiendo una adaptación
5 del procedimiento 6.

Dietilamida del ácido 11-(1-metil-piperidin-4-iliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 0.5 fumarato, 6c

Una muestra del compuesto 5c se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento 7, sustituyendo el compuesto 6a con el
10 compuesto 5c (3.85 g, 12.5 mmol), y sustituyendo la N-carbetoxinortropinona con N-metil-piperidona. La reacción produjo 2.5 g (6.4 mmol) del compuesto 6c. MS m/z (MH^+) 391.28; 1H RMN 300 MHz (DMSO) δ 1.0 (br s, 6H), 2.5 (m, 2H), 3.1-3.7(m, 12H), 5.4 (m, 2H), 6.2 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H).

Procedimiento 16

15 **Ester 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 4-(3-dietilcarbamoil-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-iliden)-piperidina-1-carboxílico, 7c**

Una muestra del compuesto 6c (2.58 g, 6.41 mmol), cloroformiato de tricloroetilo (1.33 mL, 9.7 mmol) y carbonato de potasio (3.34 g, 24.2 mmol), se puso en reflujo durante 3.5 h en benceno. Se le agregaron
20 4 mL más de cloroformiato de tricloroetilo y la reacción se puso en reflujo otra hora. Se le agregó dimetilaminopropilamina (5 mL) y la reacción llegó a su terminación. La mezcla se extrajo con HCl 2 N y se lavó con salmuera; la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó.

82
81

El producto crudo se recrystalizó de acetona/hexano para dar 2 g (3.6 mmol) del compuesto 7c. MS m/z (MH^+) 551.31.

Procedimiento 17

Dietilamida del ácido 11-piperidin-4-iliden-6,11-dihidro-dibenzo-

5 [b,e]oxepin-11-iliden-piperidina-1-carboxílico, 8c

Una muestra del compuesto 7c (1.75 g, 3.17 mmol) y zinc (1.51 g, 23.1 mmol) se agitó en ácido acético (17.5 mL) a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con más ácido acético. El filtrado se concentró y se dividió entre NaOH y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se
10 recogió, se secó sobre carbonato de potasio y se evaporó. El producto crudo se recrystalizó de acetonitrilo para dar el compuesto 8c (1.2 g, 3.2 mmol). MS m/z (MH^+) 377.28; 1H RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ 1.2 (br d, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.4-3.1 (m, 6H), 3.4 (br d, 4H), 4.8 (d, 1H), 5.8 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H).

15 Clorhidrato de dietilamida del ácido 11-(1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperidin-4-iliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 9c

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento 9, sustituyendo el 3-furaldehído con benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído y el compuesto 10a con el compuesto 8c. El producto crudo se convirtió en su sal
20 HCl usando cloruro de hidrógeno etéreo. MS m/z (MH^+) 511.34; 1H RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ 1.2 (br d, 6H), 2.3-2.7 (m, 12H), 2.4-3.1 (m, 6H), 4.05 (s, 2H), 4.8 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 6.8-7.4 (m, 10H).

93
42

Clorhidrato de dietilamida del ácido 11-(1-feniletilpiperidin-4-iliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 10c

El compuesto 8c se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento 9, sustituyendo el 3-furaldehído con fenilacetaldehído y el compuesto 10a con el compuesto 8c. El producto crudo se convirtió en su sal HCl usando cloruro de hidrógeno etéreo. MS m/z (MH^+) 481.35; 1H RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ 1.2 (br d, 6H), 2.3-2.7 (m, 12H), 2.4-3.7 (m, 16H), 4.8 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 6.8-7.4 (m, 12H).

Etilamida del ácido 11-oxo-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 11c

El compuesto 4c se convirtió en su monoetilamida siguiendo una adaptación del procedimiento 6, sustituyendo la dietilamina con etilamina.

Etilamida del ácido 11-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 12c

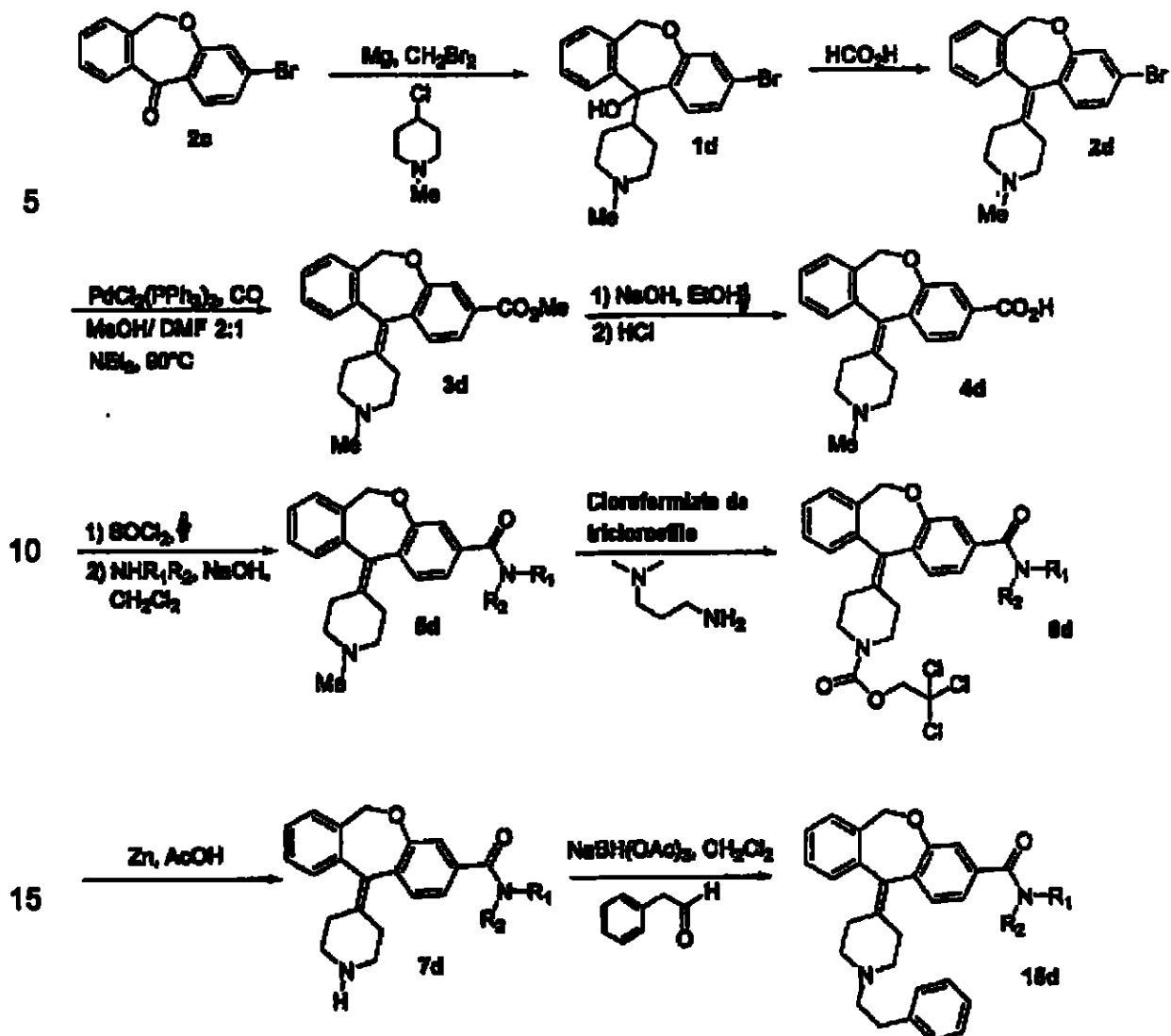
Una muestra del compuesto 1c se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento 7, sustituyendo el compuesto 6a con el compuesto 11c, y sustituyendo la N-carbetoxinortropinona con N-fenetil-4-tropinona. El compuesto del título se aisló como su sal TFA. MS m/z 479.1 ($M+1$); 1H RMN 300 MHz ($DMSO-d_6$) δ 1.1 (t, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.8 (dd, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 7.0-7.7 (m, 11H), 8.4 (7, 1H), 10.0 (br s, 1H).

84
43

Dietilamida del ácido 11-(1-aliil-piperidin-4-iliden)-6,11-dihidro-
dibenzol**b,e**loxepina-3-carboxílico, 13c

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento 11, sustituyendo el compuesto 10a con el compuesto 8c. MS m/z (MH^+) 417.33;

- 5 1H RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ 1.2 (br d, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (n, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 10H), 4.8 (d, 1H), 5.3-5.7 (m, 3H), 6.2 (m, 1H), 6.8-7.4 (m, 7H).

Ejemplo D (Método de Grignard)**Procedimiento 18****3-Bromo-11-(1-metil-piperidin-4-il)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]-****20 oxepin-11-ol, 1d**

Una muestra de la sal clorhidrato de 4-cloro-1-metil-piperidina se basificó con KOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se destiló de

CaH₂ a 50 °C y 1 mm Hg.

Se suspendieron virutas de magnesio (3.42 g, 143 mmol) en 15 mL de THF seco bajo nitrógeno. A esto se le agregó CH₂Br₂ (1.25 mL, 14.5 mmol) y se observó una reacción vigorosa. La reacción se calentó a reflujo y se le agregó 4-cloro-1-metil-piperidina (21 mL, 128 mmol). La reacción se puso en reflujo 1 h. La reacción se dejó enfriar y el sobrenadante se transfirió por medio de una cánula a una solución en agitación del compuesto 2c (8 g, 128 mmol) en THF a temperatura ambiente. La suspensión se enjuagó con 2 x 20 mL de THF y el sobrenadante se transfirió. En ese momento se había consumido toda la cetona inicial. A la reacción se le agregó solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo, el compuesto 1d, se usó sin más purificación. MS *m/z* (MH⁺) 388.14.

15 Procedimiento 19

4-(3-Bromo-6*H*-dibenzo[*b,e*]oxepin-11-ilideno)-1-metil-piperidina.

2d

Una solución del compuesto 1d (9.53 g, 24.6 mmol) en 50 mL de ácido fórmico se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo; se lavó con HCl 3 N y después con KOH 3 N, para dar el compuesto 2d (9.0 g). MS *m/z* (MH⁺) 370.0.

Ester metílico del ácido 11-(1-metil-piperidin-4-iliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 3d

El compuesto del título 3d se sintetizó usando una adaptación del procedimiento 4. MS m/z (MH^+) 350.2.

5 Acido 11-(1-metil-piperidin-4-iliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]-oxepina-3-carboxílico, 4d

El compuesto del título 4d se sintetizó partiendo del compuesto 3d, usando una adaptación del procedimiento 5.

10 Etilamida del ácido 11-(1-metil-piperidin-4-iliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 5d

El compuesto del título se sintetizó partiendo del compuesto 4d, usando una adaptación del procedimiento 6, sustituyendo la dietilamina con etilamina. MS m/z (MH^+) 363.0.

15 Ester 2,2,2-tricloro-etílico del ácido 4-(3-etilcarbamoil-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-iliden)-piperidina-1-carboxílico, 6d

El compuesto del título se sintetizó partiendo del compuesto 5d, usando una adaptación del procedimiento 16. MS m/z (MH^+) 523.0.

20 Etilamida del ácido 11-piperidin-4-iliden-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-3-carboxílico, 7d

El compuesto 6d se convirtió en el compuesto del título usando una adaptación del procedimiento 17. MS m/z (MH^+) 349.0.

Siguiendo el procedimiento 9, el compuesto 7d se convirtió en la siguiente serie de compuestos, sustituyendo el 3-furaldehído con el aldehído

88
87

apropiado:

Ej. #	Aldehído	R ³	MS <i>m/z</i> (MH ⁺)
8d	4-Metil-but-3-enal	2-Metil-but-2-eno	417.1
9d	Tiofeno-2-carbaldehído	Tiofen-2-il-metilo	445.1
10d	2-Metil-propenal	2-Metil-alilo	403.1
11d	Ciclopropanocarbaldehído	Ciclopropilmetilo	403.1
12d	2-Piridincarboxaldehído	Piridin-2-il-metilo	440.1
13d	1 <i>H</i> -Imidazol-4-carbaldehído	1 <i>H</i> -Imidazol-4-il-metilo	429.1
14d	4-Hidroxi-3-metoxi-benzaldehído	4-Hidroxi-3-metoxi-fenilmetilo	485.1
15d	Fenil-acetaldehído	Fenetilo	453.2

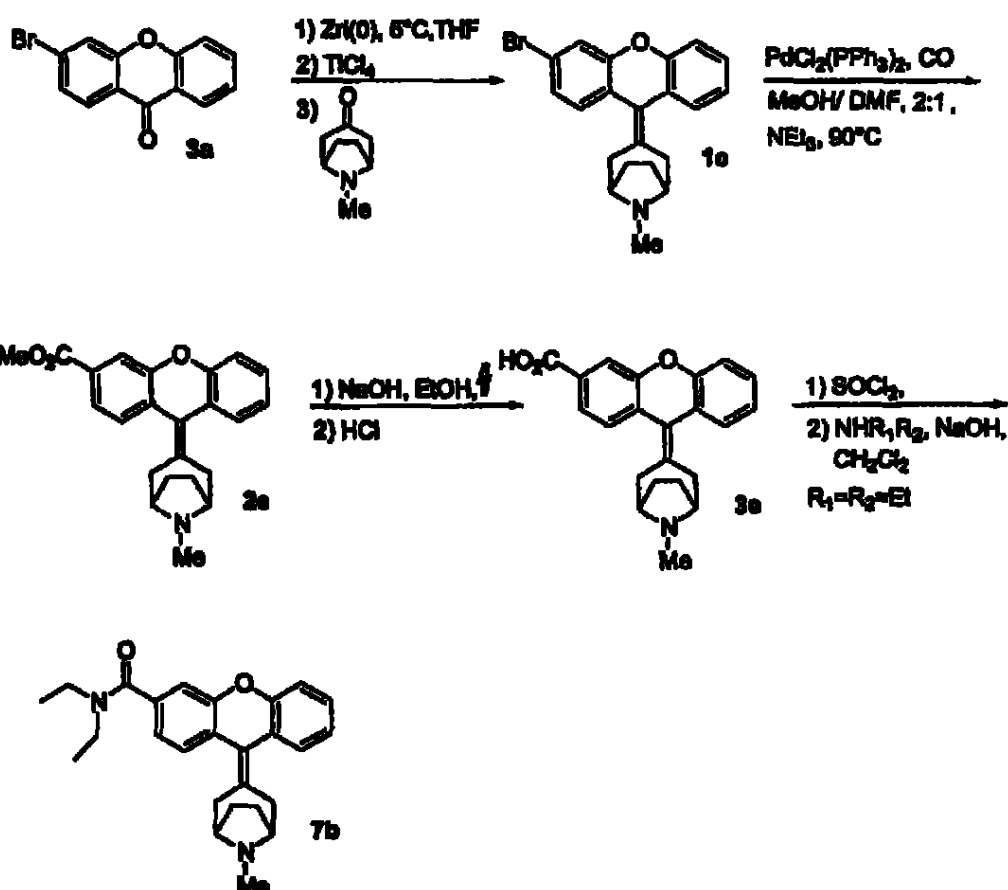
10

Etilamida del ácido 11-(1-alil-piperidin-4-iliden)-6,11-dihidro-dibenzo[*b,e*]oxepina-3-carboxílico. 16d

El compuesto del título 16d se preparó siguiendo el procedimiento 11, sustituyendo el compuesto 10a con el compuesto 7d. MS *m/z* (MH⁺) 389.1.

88

Ejemplo E (Bromuro de McMurry)



4-(3-Bromo-xanten-9-iliden)-1-metil-piperidina, 1e

El compuesto 3a se convirtió en el compuesto del título 1e siguiendo una adaptación del procedimiento 7, sustituyendo el compuesto 6a con el compuesto 3a, y sustituyendo la N-carbetoxinortropinona con N-Metil-piperidona. MS m/z (MH^+) 356.

Ester metílico del ácido 9-(1-metil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 2e

El compuesto 1e se convirtió en su éster metílico 2e mediante una adaptación del procedimiento 4. MS m/z (MH^+) 336.1.

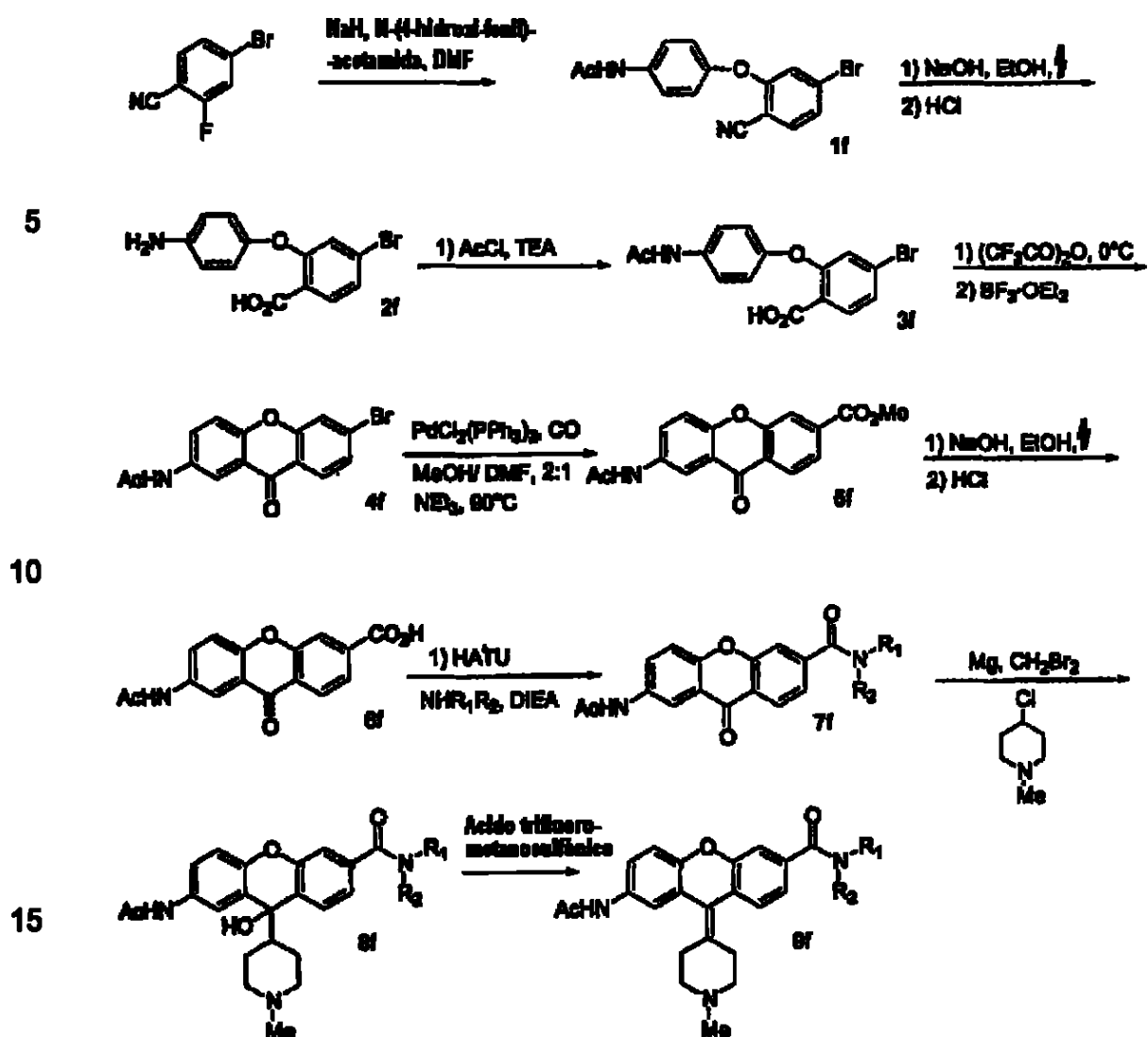
90
89

Acido 9-(1-metil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 3e

El compuesto **2e** se convirtió en el ácido carboxílico correspondiente, el compuesto **3e**, mediante una adaptación del procedimiento 5. MS m/z (MH^+) 321.1.

5 Dietilamida del ácido 9-(1-metil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 7b

El compuesto **3e** se convirtió en la dietilamida del título, el compuesto **7b**, usando una adaptación del procedimiento 6.

Ejempl F**N-[4-(5-Bromo-2-ciano-fenoxi)-fenil]-acetamida, 1f**

El compuesto 1f se sintetizó como se describe en la síntesis del compuesto 1a en el procedimiento 1, sustituyendo el fenol con N-(4-hidroxifenil)-acetamida.

Acido 2-(4-amino-fenoxi)-4-bromo-benzoico, 2f

El compuesto del título 2f se sintetizó con rendimiento

cuantitativo usando el método descrito en el procedimiento 2, sustituyendo el compuesto 1a con el compuesto 1f. CIMS m/z = 307 (M+1).

Procedimiento 20

Acido 2-(4-acetilamino-fenoxi)-4-bromo-benzoico, 3f

- 5 El compuesto 2f (500 mg, 1.6 mmol) en 10 mL de THF, se trató con cloruro de acetilo (0.15 mL, 2.08 mmol) y trietilamina (0.22 mL, 2.08 mmol). Después de agitar durante 2.5 h, el sólido se recogió. El filtrado se evaporó al vacío, para dar 0.48 g del compuesto 3f. MS m/z = 331 (M+1).

N-(6-Bromo-9-oxo-9H-xanten-2-il)-acetamida, 4f

- 10 El compuesto del título se sintetizó usando una adaptación del procedimiento 3, sustituyendo el compuesto 2a con el compuesto 3f.

Ester metílico del ácido 7-acetilamino-9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 5f

- 15 El compuesto del título se sintetizó usando una adaptación del procedimiento 4, sustituyendo el compuesto 3a con el compuesto 4f.

Acido 7-acetilamino-9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 6f

El compuesto del título se sintetizó usando una adaptación del procedimiento 5, sustituyendo el compuesto 4a con el compuesto 5f.

Procedimiento 21

- 20 Dietilamida del ácido 7-acetilamino-9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 7f

El compuesto 6f (2 g, 6.7 mmol) en 35 mL de DMF, se trató con HATU (2.5 g, 6.7 mmol), dietilamina (0.2 mL, 8.7 mmol) y diisopropiletilamina

93
92

(4.75 mL, 26.8 mmol). Después de agitar durante 3 h, la reacción se vació en agua y el sólido se recogió para dar el producto, el compuesto 7f. El filtrado se extrajo con éter dietílico /THF (1:1). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó al vacío y se combinó con el sólido anterior, para dar en total 1.5 g del compuesto 7f. MS m/z = 353 (M+1).

Dietilamida del ácido 7-acetilamino-9-hidroxi-9-(1-metil-piperidin-4-il)-9H-xanteno-3-carboxílico, 8f

El compuesto del título se sintetizó mediante una adaptación del procedimiento 18, sustituyendo el compuesto 2c con el compuesto 7f.

Procedimiento 22

Dietilamida del ácido 7-acetilamino-9-(1-metil-piperidin-4-iliden)-9H-xanteno-3-carboxílico, 9f

En un matraz se puso el compuesto 8f (0.3 g, 0.66 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (2 mL). Después de calentar en un baño de vapor durante 1 h, la reacción se vació en NaOH 3 N y hielo. La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se pasó a través de una columna de cromatografía de vaporización instantánea (gel de sílice; CH₂Cl₂ : CH₃OH : NH₄OH, 90:10:1), para dar 0.01 g del compuesto 9f. MS m/z = 435 (M+1).

Dietilamida del ácido 7-acetilamino-9-piperidin-4-iliden-9H-xanteno-3-carboxílico, 10f

El compuesto 10f se sintetizó mediante una adaptación del

procedimiento 7, sustituyendo el compuesto 6a con el compuesto 7f, y sustituyendo la N-carbetoxinortropinona con N-Boc-piperidona. MS m/z = 420.3 (M+1).

5

Ejemplo G**Procedimiento 23****Clorhidrato de dietilamida del ácido 9-piperidin-4-il-8H-xanteno-3-carboxílico**

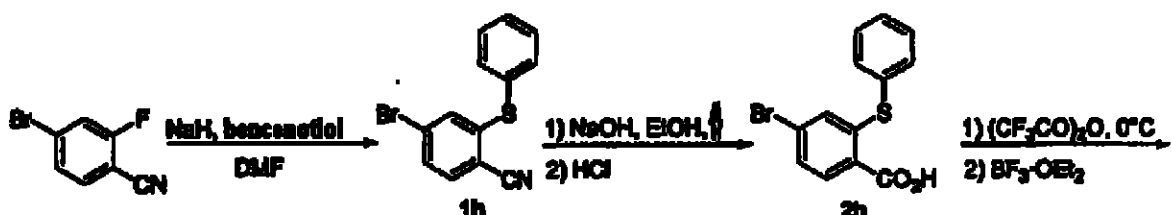
10 Una muestra de la sal clorhidrato del compuesto 1b (0.19 g, 0.52 mmol) se disolvió en 3 mL de CHCl_3 , se trató con yodotrimetilsilano (0.15 mL), se selló en un tubo de presión y se calentó en un baño de vapor durante 2 h. La mezcla se enfrió y el tubo se abrió. Se le agregó una segunda porción de yodotrimetilsilano (0.15 mL) y el tubo se volvió a cerrar; el recipiente se
15 calentó 3 h más en el baño de vapor. La reacción se enfrió y se le agregaron 3 mL de MeOH. La mezcla de reacción se dividió entre CH_2Cl_2 y solución de NaOH. La capa orgánica se lavó con solución de ditionito de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía de vaporización instantánea: CH_2Cl_2 , 90% : NH_3 2N en MeOH, 10%, para dar el compuesto del
20 título. Se preparó una sal clorhidrato de $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$. MS m/z (MH^+) 364.9; ^1H RMN 300 MHz (CDCl_3) δ 1.2 (br s, 6H), 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.5 (br s, 2H), 3.7 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H).

Clorhidrato de dietilamida del ácido 9-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-xanteno-3-carboxílico

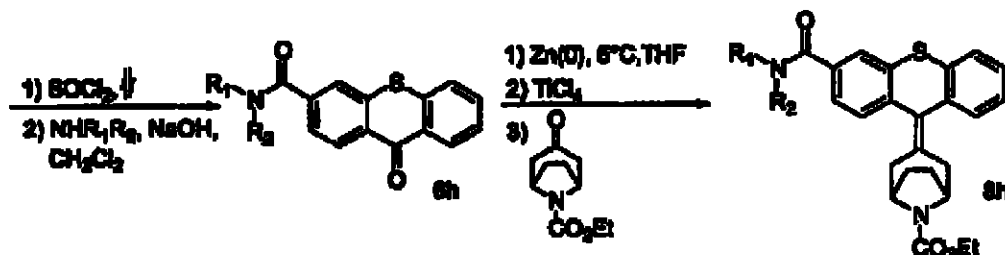
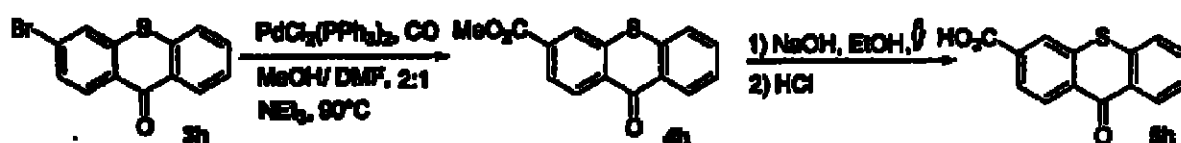
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el protocolo del procedimiento 23 y sustituyendo la sal clorhidrato del compuesto 1b con la sal clorhidrato del compuesto 7b. MS m/z (MH^+) 364.9; 1H RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ 1.2 (br s, 6H), 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 2.05 (q, 2H), 2.7 (s, 3H), 3.1-3.5 (m, 6H), 3.7 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 12.2 (s, 1H).

Ejemplo H

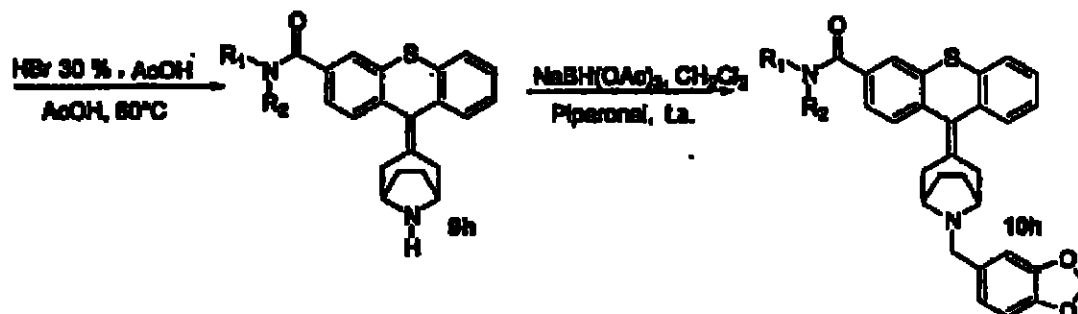
10



15



20



Procedimiento 24

4-Bromo-2-fenilsulfanil-benzonitrilo, 1h

En un matraz se pesó hidruro de sodio (2.40 g, 60 mmol) (80% en peso) y se lavó con varios enjuagues de hexano. El hexano se decantó y se desechó y se agregaron al matraz 20 mL de DMF. A la mezcla de NaH se le agregó a gotas una solución en DMF de bencenotiol (5.1 mL, 50 mmol en 50 mL DMF) y se agitó a temperatura ambiente. A 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (10.0 g, 50 mmol) en 40 mL DMF se le agregó a gotas, durante 30 minutos, bencenotiofenóxido (que se describe arriba). Al terminar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. En ese momento, la mezcla se vació en NaOH 1N frío. Se formó un precipitado y se recogió por filtración al vacío, para dar 14.0 g (48.4 mmol) del compuesto 1h.

Acido 4-bromo-2-fenilsulfanil-benzoico, 2h

El compuesto 2h se obtuvo siguiendo el procedimiento 2, sustituyendo el compuesto 1a con el compuesto 1h.

3-Bromo-tioxanten-9-ona, 3h

El compuesto 3h se obtuvo siguiendo el procedimiento 3, sustituyendo el compuesto 2a con el compuesto 2h.

Ester metílico del ácido 9-oxo-9H-tioxanteno-3-carboxílico, 4h

El compuesto 4h se obtuvo siguiendo el procedimiento 4, sustituyendo el compuesto 3a con el compuesto 3h.

Acido 9-oxo-9H-tioxanteno-3-carboxílico, 5h

El compuesto 5h se obtuvo siguiendo el procedimiento 5,

sustituyendo el compuesto 4a con el compuesto 4h.

Dietilamida del ácido 9-oxo-9H-tioxanteno-3-carboxílico, 6h

El compuesto 6h se obtuvo siguiendo el procedimiento 6, sustituyendo el compuesto 5a con el compuesto 5h.

5 Etilamida del ácido 9-oxo-9H-tioxanteno-3-carboxílico, 7h

El compuesto 7h se obtuvo siguiendo el procedimiento 6, sustituyendo la dietilamina con etilamina y el compuesto 5a con el compuesto 5h.

10 Ester etílico del ácido 3-(3-dietilcarbamoil-tioxanten-9-iliden)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, 8h

El compuesto 8h se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento 7, sustituyendo el compuesto 6a con el compuesto 6h. MS m/z = 477.1 (MH^+).

15 Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-9H-tioxanteno-3-carboxílico, 9h

El compuesto 9h se obtuvo siguiendo el procedimiento 8, sustituyendo el compuesto 8a con el compuesto 8h. Después, el producto se convirtió en su sal fumarato. MS m/z (MH^+) = 405.4. 1H RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ 1.05-1.3 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.1 (m, 20 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.90 (br s, 2H), 7.2 (m, 5H), 7.5 (m, 2H).

Dietilamida del ácido 9-(8-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-9H-tioxanteno-3-carboxílico, 10h

El compuesto 10h se obtuvo siguiendo el procedimiento 9,

sustituyendo el compuesto 10a con el compuesto 9h, y sustituyendo el 3-furaldehído con piperonal. Después, el producto se convirtió en su sal fumarato. MS m/z (MH^+) = 439.4. Sal fumarato: 1H RMN 300 MHz (DMSO- d_6) δ 0.9-1.2 (m, 8H), 1.90 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.4
5 (m, 4H), 3.80 (br s, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.6 (m, 2H).

Dietilamida del ácido 9-(R³-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-9H-tioxanteno-3-carboxílico. 11h-12h

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo el
10 procedimiento 9, sustituyendo el 3-furanocarboxaldehído con el aldehído apropiado:

Ej. #	Aldehído	R ³	MS m/z (MH^+)
11h	Ciclopropano-carboxaldehído	Ciclopropilmetilo	459.7
12h	3-(Metiltio)-3-propionaldehído	Metanosulfanil-propilo	493.5

15

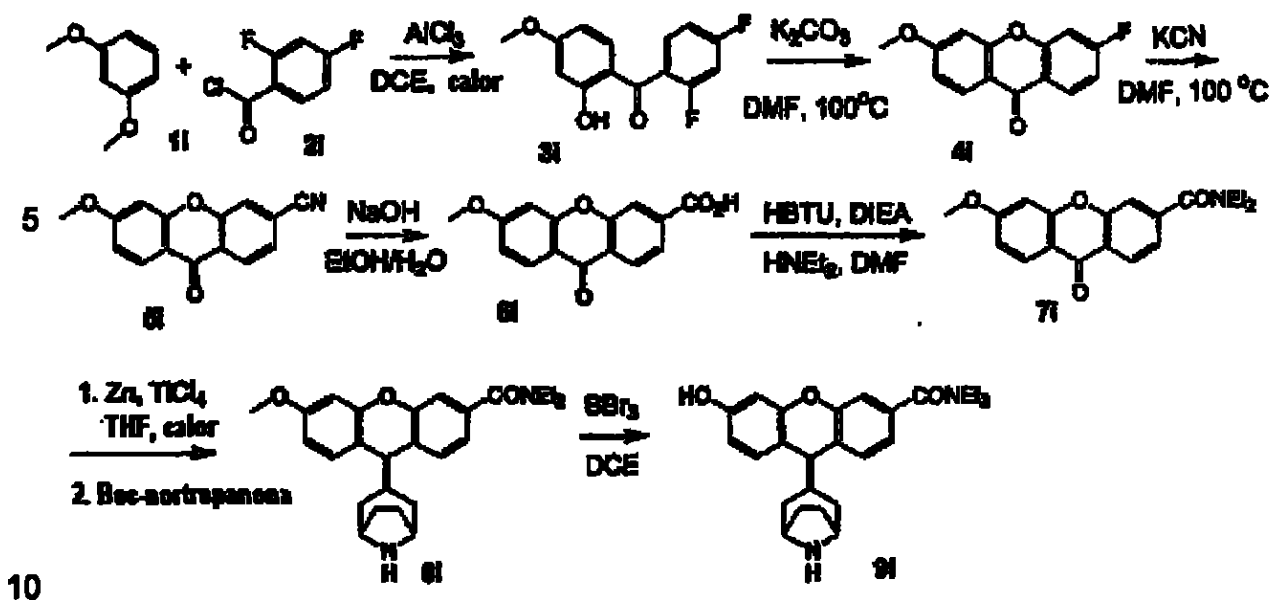
Dietilamida del ácido 9-[8-(2hidroxi-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden]-9H-tioxanteno-3-carboxílico. 13h

El compuesto 13h se obtuvo siguiendo el procedimiento 11,
20 sustituyendo el compuesto 10a con el compuesto 9h, y sustituyendo el bromuro de alilo con 2-yodoetanol. MS m/z (MH^+) = 449.2. 1H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 1.05-1.4 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 4.8 (br s, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.5 (m, 2H).

Procedimiento 25

Los enantiómeros (+) y (-) del compuesto 24 (compuestos 52 y 53 del cuadro 1 de la presente), se separaron en una columna chiralpak AD preparativa (500 gramos de material de 20 micras, 5 x 41 cm), usando como eluyente hexano/metanol/etanol (50/25/25). Los analitos se monitorearon usando una longitud de onda de 220 nm. Para trabajo analítico se usó el mismo material de la columna (chiralpak AD, 4.6 x 50 mm), y los mismos solventes, pero en una proporción 80/10/10.

Los enantiómeros (+) y (-) del compuesto 54 (compuestos 55 y 56 del cuadro 1 de la presente) se separaron en una columna chiralpak AD preparativa (500 gramos de material de 20 micras, 5 x 41 cm), usando como eluyente heptano/etanol (85/15). Los analitos se monitorearon usando una longitud de onda de 220 nm.

Ejemplo I**Procedimiento 26****(2,4-Difluoro-fenil)-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-metanona. 3I**

Se agregó en porciones cloruro de aluminio (2.03 g, 15.2 mmol) a una solución de 1,3-dimetoxibenceno (1.86 mL, 15.2 mmol) y cloruro de 2,4-difluorobenzilo (1.86 mL, 15.2 mmol) en 1,2-dicloroetano, a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h y después se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a t.a., después se vació en una mezcla de hielo (~100 g) y ácido clorhídrico concentrado (~20 mL). La capa orgánica se separó. La solución acuosa se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó al vacío para dar el producto crudo. Una porción del producto se purificó por cromatografía en columna de vaporización

15

20

Instantánea sobre gel de sílice, usando como eluente un gradiente de EtOAc 1%-10% /heptano, para dar el compuesto del título **3i** (1.8 g). MS: m/z 264.9 (MH^+). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 3.90 (s, 3H), 6.42 (d de d, 1H, $J=9.0$ y 2.5 Hz), 6.50 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 6.91-7.04 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H) y 12.44 (s, 1H).

Procedimiento 27

3-Fluoro-6-metoxi-xanten-9-ona, 4i

Una mezcla de carbonato de potasio (2.13 g, 15.4 mmol) y (2,4-difluoro-fenil)-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-metanona (3.4 g, 12.9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL), se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se vació en agua (~150 mL). Se recogió un sólido por filtración, que se lavó con agua y se secó al vacío, para dar el compuesto del título (2.8 g), que se usó sin más purificación en el paso subsiguiente. MS: m/z 244.9 (MH^+). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 3.94 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.96 (d de d, 1H, $J=2.4$ y 8.9 Hz), 7.07 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, 8.9 Hz) y 8.34 (d de d, 1H, $J=6.5$ y 8.8 Hz).

Procedimiento 28

6-Metoxi-9-oxo-9H-xanteno-3-carbonitrilo, 5i

Una mezcla de cianuro de sodio finamente molido (1.3 g, 26.5 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-xanten-9-ona (2.3 g, 9.42 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL), se calentó a 100 °C durante 4 horas. Se le agregó cianuro de sodio (0.7 g, 14.3 mmol) y el calentamiento se continuó una hora más. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vació

en agua de hielo (~150 mL). El producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire, para dar el compuesto 5l, 1.42 g (60%). MS: m/z 251.9 (MH^+). 1H RMN($CDCl_3$): δ 3.96 (s, 3H), 6.91 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.00 (d de d, 1H, $J=2.3$ y 8.9 Hz), 7.61 (d de d, 1H, $J=1$ y 8.1 Hz), 7.79 (d, 1H, $J=1$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J=8.9$ Hz) y 8.42 (d, 1H, $J=8.1$ Hz).

Acido 6-metoxi-9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 6l

El compuesto del título se preparó (0.75 g) usando el método descrito en el procedimiento 2, sustituyendo el compuesto 1a con el compuesto 5l. MS: m/z 270.9 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 3.95 (s, 3H), 7.06 (d de d, 1H, 2.4 y 8.9 Hz), 7.17 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.94 (d de d, 1H, $J=1.4$ y 8.2 Hz), 8.03 (d, 1H, $J=1.4$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J=8.2$ Hz) y 13.65 (br s, 1H).

Procedimiento 29

Dietilamida del ácido 6-metoxi-9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico,

15 7l

Una mezcla del compuesto 6l (0.707 g, 2.62 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-il- N,N,N',N' -tetrametiluronio (HBTU, 1.05 g, 2.74 mmol) en N,N -dimetilformamida (10 mL), se trató con N,N -diisopropiletilamina (DIEA, 0.685 mL, 3.92 mmol) y se dejó agitando 15 min a temperatura ambiente. Se le agregó dietilamina (0.541 mL, 5.23 mL) y la mezcla resultante se agitó 2 h. La mezcla se vació en agua de hielo. Se recogió un sólido por filtración, que se lavó con agua y se secó al aire para dar el compuesto del título (0.445 g). MS: m/z 326.0 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$):

δ 1.07 (br t, 3H), 1.19 (br t, 3H), 3.20 (br q, 2H), 3.48 (br t, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.40 (d de d, 1H, $J=1.3$ y 8.1 Hz), 7.59 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 8.12 (d de d, 1H, $J=1.3$ y 8.9 Hz) y 8.21 (d, 1H, $J=8.1$ Hz).

Procedimiento 30

5 Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-6-metoxi-9H-xanteno-3-carboxílico, 8I

Una suspensión de polvo de zinc (0.626 g, 9.60 mmol) en THF (20 mL), a 0 °C, se trató con cloruro de titanio (IV) (0.525 mL, 4.79 mmol), mediante adición gota a gota. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó éster ter-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0.270 g, 1.20 mmol) y compuesto 7I (0.390, 1.20 mmol); la solución se calentó a reflujo durante 2 h. A la mezcla de reacción se le agregó tartrato de sodio y potasio (2.98 g, 10.56 mmol), disuelto en una cantidad mínima de agua, y se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. El sólido inorgánico se removió por filtración y se lavó generosamente con THF. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se dividió entre diclorometano y e hidróxido de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se tomó en DMSO y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C_{18}), usando un gradiente de acetonitrilo (10% a 90%) en agua con TFA (0.1%), para dar el compuesto del título como su sal de ácido trifluoroacético (0.50 g). MS: m/z 419.1 (MH^+). 1H RMN (DMSO- d_6): δ 1.0-1.2 (br m, 6H), 1.32

(br d, 2H), 1.78 (br m, 2H), 2.85-3.02 (br m, 4H), 3.2-3.55 (br m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.96-4.05 (br s, 2H), 6.81 (d de d, 1H, J=2.5 y 8.6), 6.88 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.15 (d de d, 1H, J=1.4 y 7.8 Hz), 7.20 (d, 1H, J=1.4 Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.81 (br s, 1H) y 9.12 (br d, 1H).

5 Procedimiento 31

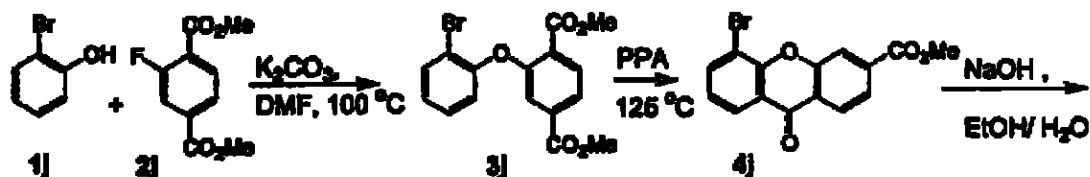
Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-6-hidroxi-9H-xanteno-3-carboxílico, 9I

Una solución 1.0 M de tribromuro de boro en diclorometano (2.14 mL, 2.14 mmol) se le agregó a una solución de la sal de ácido trifluoroacético de dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-6-metoxi-9H-xanteno-3-carboxílico (0.285 g, 0.535 mmol) en diclorometano (10 mL), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con hidróxido de amonio acuoso al 10% (~20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DMSO y se aplicó a una columna C₁₈ de fase inversa para su purificación por HPLC, usando como eluyente un gradiente de acetonitrilo (10% a 90%) en agua con ácido trifluoroacético (0.1%). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y el producto se purificó adicionalmente por HPLC para dar el compuesto del título puro (0.035 g). MS: *m/z* 405.1 (MH⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.0-1.2 (br m, 6H), 1.29 (d, 12H, J=8.1 Hz), 1.7-1.8 (br m, 2H), 2.8-3.0 (br m, 4H), 3.1-3.5 (br m, 4H), 3.99 (br s, 2H), 6.63-6.65 (m, 2H), 7.13

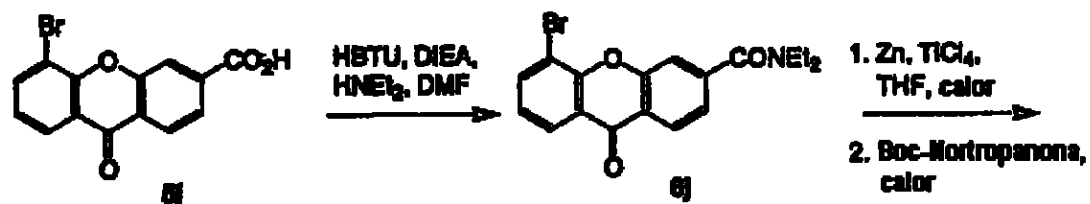
(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.70 (br s, 1H), 9.01 (br d, 1H) y 9.93 (br s 1H).

Ejemplo J

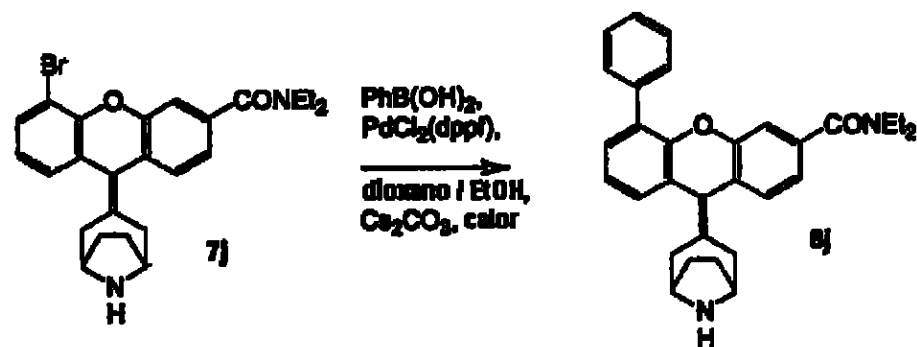
5



10



15



Procedimiento 32

Ester dimetilico del ácido 2-(2-bromo-fenoxi)-tereftálico, 3j

20

Una mezcla de éster dimetilico del ácido 2-fluoro-tereftálico 2j (10 g, 47.1 mmol), 2-bromofenol 1j (6.0 mL, 51.8 mmol) y carbonato de potasio (7.16 g, 51.8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL), se calentó a 100 °C durante 36 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., después se vació en

ácido clorhídrico diluido frío (0.5 N, 350 mL). El producto se extrajo en EtOAc, se lavó con agua (4x) y salmuera (1x) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice, usando
5 diclorometano como eluyente. El producto crudo se aisló (10.5 g) y se usó sin más purificación en la reacción subsiguiente. MS: m/z 365 (MH^+).

Procedimiento 33

Acido 5-bromo-9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 5j (vía 4j)

Se agregó a gotas éster dimetílico del ácido 2-(2-bromo-fenoxi)-
10 tereftálico (10 g) a una solución de ácido polifosfórico caliente (100 °C; 280 g) durante 5 min. La solución se calentó a 155 °C durante 2 h, al cabo de las cuales el calentamiento se continuó a 180 °C durante 2 h más. La solución se mezcló con una gran cantidad de agua de hielo. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se purificó por cromatografía de
15 vaporización instantánea sobre gel de sílice, usando un gradiente de metanol (1% a 10%) en diclorometano con ácido acético (0.1%), para dar el compuesto 4j (1.25 g). El compuesto ácido 5j se aisló de las últimas fracciones (3.52 g).

Una solución del éster 4j (1.25 g, 3.75 mmol) e hidróxido de sodio 3 N (1.37 mL, 4.12 mmol) en MeOH (30 mL) se calentó a reflujo durante
20 2 h. La solución se enfrió a t.a. y se hizo ácida con ácido clorhídrico 2 N (~2.5 mL). La mezcla se concentró al vacío y después se diluyó con agua. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para producir 1.08 g más del compuesto 5j. MS: m/z 318.7 (MH^+). 1H RMN

(DMSO- d_6): δ 7.43 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.98 (d de d, 1H, J=1.4 y 8.2), 8.09 (d., 1H, J=1.3 Hz), 8.17-8.23 (m, 2H) y 8.28 (d, 1H, J=8.2 Hz).

Dietilamida del ácido 5-bromo-9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico, 6i

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el procedimiento 29, sustituyendo el compuesto 6i con el compuesto 5j. La purificación subsiguiente por cromatografía de vaporización instantánea, usando diclorometano como eluyente, dio el compuesto 6j (4.4 g). MS: m/z 373.8 (MH^+). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 1.16 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.30 (t, 3H, J=6.8 Hz), 3.28 (q, 2H, J=6.8 Hz), 3.60 (q, 2H, J=6.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.40 (d de d, 1H, J=1.4 y 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J=1.4 Hz), 7.98 (d de d, 1H, J=1.6 y 7.9 Hz), 8.30 (d de d, 1H, J=1.6 y 8.0 Hz) y 8.36 (d, 1H, J=8.1 Hz).

Procedimiento 34

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-bromo-9H-xanteno-3-carboxílico, 7i

Una suspensión de polvo de zinc (5.59 g, 85.5 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 100 mL) a 0 °C, se trató con cloruro de titanio (IV) (4.69 mL, 42.8 mmol) mediante adición gota a gota. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La solución resultante se enfrió a 0 °C. Se le agregó éster ter-butilico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (2.4 g, 10.7 mmol) y dietilamida del ácido 5-bromo-9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico (4.0 g, 10.7 mmol), y la solución se calentó a reflujo durante 4 h. A la mezcla de reacción se le agregó tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (30 g, 106 mmol) y se dejó agitando durante la noche a

temperatura ambiente. El sólido inorgánico se removió por filtración y se lavó sucesivamente con THF, EtOAc y diclorometano. El solvente se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea usando como eluente un gradiente de 1% a 10% de metanol (con amoniaco 2 N) en
5 diclorometano, dio el compuesto 7j (3.65 g). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, usando un gradiente de acetonitrilo (10% a 90%) en agua con ácido trifluoroacético (0.1%), para dar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto 7j. MS: m/z 467.0 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 1.0-1.2 (br m, 6H), 1.32 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 1.75-1.85 (br m, 2H), 2.85-3.10
10 (m, 4H), 3.15-3.50 (br m, 4H), 4.01 (br s, 2H), 7.15-7.26 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, $J=6.7$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.81 (br s, 1H) y 9.12 br d, 1H).

Procedimiento 35

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-fenil-9H-xanteno-3-carboxílico. 8j

Una mezcla de dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-bromo-9H-xanteno-3-carboxílico (0.170, 0.363 mmol), ácido
fenilborónico (0.049 g, 0.40 mmol) y carbonato de cesio (0.238 g, 0.726 mmol) en dioxano (4 mL) y etanol (1 mL), se trató con un aducto de dicloro[1,1'-
20 bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) en diclorometano (13 mg), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material inorgánico se removió por filtración y se lavó sucesivamente con dioxano, etanol y diclorometano. El solvente se

107
108

evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C₁₈), usando como eluente un gradiente de acetonitrilo (10% a 90%) en agua con trifluoroacetato (0.1%), para dar el compuesto del título (0.153 g) como un sólido incoloro. MS: m/z 465.3 (MH⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.05-1.20 (br m, 6 HO, 1.31 d, 2H, J=8.2 Hz), 1.75-1.85 (br m, 2H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.15-3.50 (br m, 4H), 4.03 (br s, 2H), 7.10 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.20 (d de d, 1H, J=1.5 y 7.9 Hz), 7.32 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.40-7.63 (m, 8H), 8.83 (br s, 1 HO) y 9.16 (br d, 1H).

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-metoxi-

10 9H-xanteno-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo J y sustituyendo el 2-bromofenol con 2-metoxifenol en el procedimiento 32. MS: m/z 419.1 (MH⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.0-1.2 (m, 6H), 1.29 (br m, 1H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.87-3.15 (m, 4H), 3.22 (br m, 2H), 3.42 (br m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (br s, 2H), 6.95 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 7.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.77 (br s, 1H) y 9.08 (br s, 1H).

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-hidroxi-

9H-xanteno-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-metoxi-9H-xanteno-3-carboxílico, usando una adaptación del procedimiento 31. MS: m/z 405.0 (MH⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.0-1.2 (m, 6H), 1.29 (br m, 1H), 1.73-1.84 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 4H), 3.20 (br m, 2H), 3.42 (br m, 2H), 4.00 (br s, 2H), 6.80 (d, J=7.6 Hz,

1H), 6.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (d de d, J=1.5 y 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.78 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H) y 9.67 (br s, 1H).

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-piridin-

5 4-il-9H-xanteno-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito en el ejemplo J y sustituyendo el ácido fenil-borónico con ácido piridin-4-il-borónico en el procedimiento 35. MS: m/z 466.1 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 1.0-1.2 (m, 6H), 1.32 (br m, 2H), 1.80 (br m, 2H), 2.88-3.42 (br m, 8H), 4.03 (br s, 2H), 7.22 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=6.1 Hz, 2H), 8.90 (br m, 3H) y 9.22 (br d, J=9.4 Hz, 1H).

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-furan-

3-il-9H-xanteno-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el ejemplo J, sustituyendo el ácido fenil-borónico con ácido furan-3-il-borónico en el procedimiento 35. MS: m/z 455.1 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): 6.10-1.2 (m, 6H), 1.30 (br m, 2H), 1.78 (br m, 2H), 2.89-3.05 (m, 4H), 3.20 (br m, 2H), 3.44 (br m, 2H), 4.02 (br s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.83 (br d, 1H) y 9.15 (br d, J=9.3 Hz, 1H).

107
110

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-piridin-3-il-9H-xanteno-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el ejemplo J, sustituyendo el ácido fenil-borónico con ácido piridin-3-il-borónico en el procedimiento 35. MS: m/z 466.1 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 1.0-1.2 (m, 6H), 1.32 (m, 2H), 1.80 (br m, 2H), 2.90-3.02 (m, 4H), 3.20 (br m, 2H), 3.42 (br m, 2H), 4.03 (br s, 2H), 7.16 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.20 (d de d, $J=1.5$ y 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.76 (d de d, $J=5.0$ y 7.9 Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.74 (d de d, $J=1.5$ y 5.0 Hz, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H) y 9.13 (br d, 1H).

Dietilamida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iliden)-5-tiofen-3-il-9H-xanteno-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el ejemplo J, sustituyendo el ácido fenil-borónico con ácido tiofen-3-il-borónico en el procedimiento 35. MS: m/z 471.0 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 1.0-1.2 (m, 6H), 1.31 (m, 2H), 1.78 (br m, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 3.21 (br m, 2H), 3.43 (br m, 2H), 4.02 (br s, 2H), 7.21 (d de d, $J=1.5$ y 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d de d, $J=1.4$ y 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H), 8.13 (d de d, $J=1.4$ y 2.8 Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H) y 9.12 (br d, $J=10$ Hz, 1H).

110
111**Ejemplo K****Isopropil-metil-amida del ácido 9-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ílden)-9H-xanteno-3-carboxílico****5 Procedimiento 36****Ester dimetilico del ácido 2-fenoxi-tereftálico**

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L, equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y conteniendo tolueno (350 mL), se agregó éster dimetilico del ácido 2-yodo-tereftálico (10 g, 31 mmol), fenol (3.23 g, 34 mmol), tetrakis-acetonitrilo-hexafluorofosfato de cobre (2.9 g, 7.8 mmol) y carbonato de cesio (10.2 g, 31 mmol). La reacción se puso en reflujo 5 h bajo nitrógeno con agitación. Después de enfriar se le agregó EtOAc (200 mL) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título crudo (9.2 g), que se usó sin más purificación.

15 El éster dimetilico del ácido 2-fenoxi-tereftálico se convirtió en ácido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico usando una adaptación del procedimiento 33.

La N-isopropil-N-metil-amida del ácido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico se preparó a partir de ácido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico usando una adaptación del procedimiento 29, y sustituyendo la dietilamina con N-isopropil-N-metil-amina.

20 El compuesto del título del ejemplo K se preparó con el método descrito en el procedimiento 34, sustituyendo el compuesto 6j con la N-

HT
112

isopropil-N-metil-amida del ácido 9-oxo-9H-xanteno-3-carboxílico. El producto
crudo se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa en una
columna C-18, eluyendo con agua/acetonitrilo/TFA 0.1%, para dar el producto
como su sal de ácido trifluoroacético. MS *m/z* (MH⁺) 389.2; ¹H RMN 300 MHz
5 (DMSO-d₆) δ 1.12 (s, 6H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.95 (q,
4H), 4.00 (s, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (d, 1H),
7.40-7.46 (m, 2H), 8.77 (m, 1H), 9.09 (d, 1H).

Los compuestos 1 a 102 del siguiente cuadro se sintetizaron
usando los procedimientos anteriormente descritos.

10

Cuadro 1

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Y	Z
1	Et	Et	Me	H	H	ausente	CH ₂ O	O
2	Et	Et	H	H	H	ausente	CH ₂ O	O
15 3	Et	Et	H	H	H	ausente	O	O
4	Et	Et	Benzo[1,3]dioxol-5- ilmetilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
5	Et	Et	Fenetilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
6	Et	Et	Alilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
7	Et	Et	Me	H	H	ausente	O	O
20 8	Et	Et	Alilo	H	H	ausente	O	O
9	Et	H	Me	H	H	ausente	CH ₂ O	O
10	Et	H	1,1,1-Tricloroetoxi- carbonilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O

113

Cuadro 1 (Continuación)

	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Y	Z
5	11	Et	H	H	H	H	ausente	CH ₂ O	O
	12	Et	H	2-Metil-but-2-enilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
	13	Et	H	Tiofen-2-ilmetilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
	14	Et	H	2-Metil-alilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
	15	Et	H	Ciclopropilmetilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
10	16	Et	H	Piridin-2-ilmetilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
	17	Et	H	1- H -Imidazol-4-ilmetilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
	18	Et	H	4-Hidroxi-3-metoxifenil- metilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
	19	Et	H	Alilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
	20	Et	H	Fenetilo	H	H	ausente	CH ₂ O	O
15	22	Et	Et	Fenetilo	H	H	ausente	O	O
	23	Et	Et	Me	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	24	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	25	Et	Et	Furan-3-ilmetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	26	Et	H	Fenetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ O	O
20	27	Et	H	Fenetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	28	Et	Et	Furan-3-ilmetilo	H	H	ausente	O	O
	29	Et	Et	Piridin-2-ilmetilo	H	H	ausente	O	O
	30	Et	Et	2-Hidroxifenil-metilo	H	H	ausente	O	O
	31	Et	Et	Carbamimidoilo	H	H	ausente	O	O
	32	Et	H	H	H	H	ausente	O	O

113
114

Cuadro 1 (Continuación)

	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Y	Z
	33	Et	Et	1-Prop-2-inilo	H	H	ausente	O	O
	34	Et	Et	H	Acetil-amino	H	ausente	O	O
5	35	Et	Et	Hidroxi-etilo	H	H	ausente	O	O
	36	Et	Et	Feniliminometilo	H	H	ausente	O	O
	37	Et	Et	Tioformilo	H	H	ausente	O	O
	38	Et	Et	Alilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	39	Et	Et	2-Metoxi-etilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
10	40	Et	Et	Metiltioetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	41	Et	Et	Metilo	Acetil-amino	H	ausente	O	O
	42	Et	Et	H	H	H	ausente	O	O
	43	Et	Et	Me	H	H	ausente	O	O
	44	Et	Et	Piridin-2-ilmetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
15	45	Et	Et	Hidroxietilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	46	Et	Et	1-Himidazol-4-ilmetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	47	Et	Et	Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	48	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	49	Et	Et	Ciclopropilmetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	50	Et	Et	Metiltiopropilo	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
20	51	Et	Et	Hidroxi-etilo	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	52 enan- tiómero (-)	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O

114
115

Cuadro 1 (Continuación)

	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃		R ₄	R ₅	A	Y	Z
	53 enan- tiómero (+)	Et	Et	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
5	54	Et	H	H		H	H	CH ₂ CH ₂ '	O	O
	55 enan- tiómero (-)	Et	H	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	56 enan- tiómero (+)	Et	H	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	57	Me	Me	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
10	58	i-Pr	H	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	59	Me	i-Bu	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	60	n-Pr	n-Pr	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	61 enan- tiómero (+)	Et	Et	H		H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
15	62 enan- tiómero (-)	Et	Et	H		H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	63	n-Pr	H	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	64	Me	H	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	65	H	H	H		H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	66	Et	Et	H		6-metilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	67	Et	Et	H		7-metilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
20	68	Et	Et	H		5- metoxi	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	69	Et	Et	H		7-fluoro	H	CH ₂ CH ₂	O	O

115
116

Cuadro 1 (Continuación)

	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Y	Z
	70	Et	Et	H	6- metoxi	H	CH ₂ CH ₂	O	O
5	71 enant. A	Et	Et	1- <i>H</i> -imidazol-5-ilmetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	72 enant. B	Et	Et	1- <i>H</i> -imidazol-5-ilmetilo	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	73	Me	n- Bu	H	H	H	CH ₂ CH ₂ '	O	O
	74	Et	Et	1- <i>H</i> -imidazol-4-il-metilo	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	75	Et	Et	1- <i>H</i> -imidazol-4-il-metilo	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
10	76	Et	Et	H	6- hidroxi	H	CH ₂ CH ₂ '	O	O
	77	Et	Et	H	7- Metoxi	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	78	Et	H	Trifluorometilcarbonilo	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	79	Et	H	Trifluorometilcarbonilo	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
15	80	Et	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	81	Et	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
	82	Et	Et	H	7- hidroxi	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	83	Et	Et	H	7- Bromo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	84	Et	Et	H	7-fenilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
20	85	Et	Et	H	7- piridin- 4-ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	86	Et	Et	H	7-furan- 3-ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O

116
117

Cuadro 1 (C ntinuación)

	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Y	Z
5	87	Et	Et	H	7-benzo- tiofen-2-ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	88	Et	Et	H	N-t-Butoxi- carbonil- pirrol-2-ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	89	Et	Et	H	7-píridin-3- ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	90	Et	Et	H	7-tiofen-3- ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	91	Et	Et	H	7-(3,5- dimetil)- isoxazol- 4-ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
10									
15	92	Me	i-Pr	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	93	Et	Et	H	7-pirrol-2- ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	94	Et	Et	H	5-bromo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	95	Et	Et	H	5-fenilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	96	Et	Et	H	5-piridin-4- ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
20	97	Et	Et	H	5-furan-3- ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	98	Et	Et	H	5-quinolin- 3-ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	99	Et	Et	H	5-tiofen-3- ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	100	Et	Et	H	5-hidroxi	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	101	Et	Et	H	5-piridin-3- ilo	H	CH ₂ CH ₂	O	O
	102	Et	Et	H	5-fluoro	H	CH ₂ CH ₂	O	O

Ejemplos biológicos**Prueba de unión del receptor opioide μ en cerebro de rata**

Procedimiento: Ratas Sprague Dawley machos (150-250 g, VAF,

- 5 Charles River, Kingston, Nueva York) se matan mediante CO_2 y sus cerebros se extraen y colocan inmediatamente en amortiguador Tris HCl enfriado en hielo (50 mM, pH 7.4). Los prosencéfalos se separan del resto del cerebro mediante una transección coronal, empezando dorsalmente en el colículo y pasando ventralmente a través de la unión mesencéfalo-puente. Después de
- 10 la disección, los prosencéfalos se homogeneizan en amortiguador Tris en un homogeneizador de Teflon®-vidrio. El homogenado se diluye a una concentración de 1 g de tejido de prosencéfalo por 80 mL de Tris, y se centrifuga a 39,000 x g durante 10 min. La pella se resuspende en el mismo volumen de amortiguador Tris, que contiene MgCl_2 5 mM, con varios impulsos
- 15 breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación en partículas se usa para las pruebas de unión μ -opioide. Después de incubación con el ligando de péptido selectivo de μ , en [^3H]DAMGO ~0.8 nM a 25 °C durante 2.5 h, en una placa de 96 cavidades con 1 ml en total, el contenido de la placa se filtra a través de hojas Wallac filtermat B en un cosechador Tomtec de 96
- 20 cavidades. Los filtros se enjuagan tres veces con 2 mL de HEPES 10 mM (pH 7.4), y se secan dos veces en un horno de microondas de 650 W durante 1.75 min. A cada área de muestra se le agregan 2 x 40 μL de fluido de escintilación Betaplate Scint (LKB) y se analiza en un contador de escintilación

de líquidos BetaPlate 1205 LKB (Wallac).

Análisis: los datos del contador de escintilación se usan para calcular el % de inhibición en comparación con la unión de control (cuando se evalúa solo una concentración de compuesto de prueba), o un valor de K_i (cuando se prueba una escala de concentraciones). El % de inhibición se calcula como: $[(\text{dpm total} - \text{dpm de compuesto de prueba}) / (\text{dpm total} - \text{dpm inespecífica})] * 100$. Los valores de K_d y K_i se calculan usando un programa de análisis de datos GraphPad PRISM.

Prueba de unión de [35 S]GTPyS en membranas de células CHO-

10 hu

Preparación de membranas:

Membranas de células CHO-hu se compran a Receptor Biology, Inc. (Baltimore, Maryland). Aproximadamente 10 mg/ml de proteína de membrana se suspenden en TRIS-HC 10 mM, pH 7.2, EDTA 2 mM, sacarosa
15 10%.

Las membranas se mantienen a 4-8 °C. Se agrega 1 ml de las membranas en 15 ml de amortiguador de prueba de unión frío. El amortiguador de prueba contiene HEPES 50 mM, pH 7.6, MgCl_2 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. La suspensión de membrana se
20 homogeneiza 2 veces con un Polytron y se centrifuga a 3000 rpm durante 10 min. Después, el sobrenadante se centrifuga a 18,000 rpm durante 20 min. La pella se guarda en un tubo y se agregan al tubo 10 ml de amortiguador de prueba. La pella y el amortiguador se mezclan con un Polytron.

114
120

Procedimiento de incubación:

Las membranas en pella (20 µg/ml) se preincuban con SPA (10 mg/ml) a 25 °C durante 45 min en el amortiguador de prueba. Después se incuba el SPA (5 mg/ml) acoplado con las membranas (10 µg/ml) con
5 [³⁵S]GTPγS 0.5 nM en el mismo amortiguador HEPES, conteniendo GDP 50 µM en un volumen total de 200 µl. Se usan concentraciones crecientes de agonistas de receptor para estimular la unión de [³⁵S]GTPγS. La unión basal se prueba en ausencia de agonistas y la unión inespecífica se prueba en el GTPγS no marcado 10 µM presente. Los datos se analizan en un contador

10 Top.

Datos:

% de basal = (estimulación - inespecífica)*100 / (basal - inespecífica). Los valores de % de inhibición se calculan usando una fórmula,
% de inhibición = (% de basal de DAMGO 1 µM - % de basal de
15 compuesto)*100 / (% de basal de DAMGO 1 µM -100).

Prueba de unión de [³⁵S]GTPγS en membranas de células CHO-

hδ

Preparación de membranas:

20 Membranas de células CHO-hδ se compran a Receptor Biology, Inc. (Baltimore, Maryland). Se suspenden 10 mg/ml de proteína de membrana en TRIS-HC 10 mM, pH 7.2, EDTA 2 mM, sacarosa 10%.

Las membranas se mantienen a 4-8 °C. Se agrega 1 ml de las

125
124

membranas en 15 ml de amortiguador de prueba de unión frío. El amortiguador de prueba contiene HEPES 50 mM, pH 7.6, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. La suspensión de membrana se homogeneiza 2 veces con un Polytron y se centrifuga a 3000 rpm durante 10 min. Después, el sobrenadante se centrifuga a 18,000 rpm durante 20 min. La pella se guarda en un tubo y se agregan al tubo 10 ml de amortiguador de prueba. La pella y el amortiguador se mezclan con un Polytron.

Procedimiento de incubación:

Las membranas en pella (20 $\mu g/ml$) se preincuban con SPA (10 mg/ml) a 25 °C durante 45 min en el amortiguador de prueba. Después se incuba el SPA (5 mg/ml) acoplado con las membranas (10 $\mu g/ml$) con [^{35}S]GTP γ S 0.5 nM en el mismo amortiguador HEPES, conteniendo GDP 50 μM en un volumen total de 200 μl . Se usan concentraciones crecientes de agonistas de receptor para estimular la unión de [^{35}S]GTP γ S. La unión basal se prueba en ausencia de agonistas y la unión inespecífica se prueba en presencia de GTP S no marcado 10 μM . Los datos se analizan en un contador Top.

Prueba de unión de [^{35}S]GTP γ S en membranas de células

20 NG108-15

Preparación de membranas:

Membranas de células NG108-15 se compraron a Applied Cell Sciences (Rockville, Maryland). Una porción de 8 mg/mL de proteína de

121
122

membrana se suspendió en TRIS-HC 10 mM, pH 7.2, EDTA 2 mM, sacarosa 10%.

Las membranas se mantienen a 4-8 °C. Se agrega una porción de 1 ml de las membranas en 10 ml de amortiguador de prueba de unión frío.

- 5 El amortiguador de prueba contiene Tris 50 mM, pH 7.6, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EGTA 1 mM. La suspensión de membrana se homogeneiza 2 veces con un Polytron y se centrifuga a 3000 rpm durante 10 min. Después, el sobrenadante se centrifuga a 18,000 rpm durante 20 min. La pella se guarda en un tubo y se agregan al tubo 10 ml de amortiguador de
- 10 prueba. La pella y el amortiguador se mezclan con un Polytron.

Procedimiento de incubación:

- Las membranas en pella (75 µg/ml) se preincuban con SPA (10 mg/ml) a 25 °C durante 45 min en el amortiguador de prueba. Después se incuba el SPA (5 mg/ml) acoplado con las membranas (37.5 µg/ml) con
- 15 [^{35}S]GTPγS 0.1 nM en el mismo amortiguador Tris, conteniendo GDP 100 µM en un volumen total de 200 µl. Se usan concentraciones crecientes de agonistas de receptor para estimular la unión de [^{35}S]GTPγS. La unión basal se prueba en ausencia de agonistas y la unión inespecífica se prueba en el GTPγS no marcado 10 µM presente. Los datos se analizan en un contador
- 20 Top.

Datos:

% de basal = $(\text{estimulación} - \text{inespecífica}) * 100 / (\text{basal} - \text{inespecífica})$. Se calculan valores de CE_{50} usando un programa Prism.

Prueba de irritación abdominal de ratón (MAIT)

El procedimiento usado fue el descrito por Collier y otros (1968), con modificaciones menores. Treinta minutos después de la administración del fármaco de prueba, los animales recibieron una inyección i.p. de bromuro de acetilcolina 5.5 mg/kg. Después, los ratones se pusieron en recipientes grandes de vidrio para animal y se observaron continuamente para ver la primera ocurrencia de una respuesta de conducta característica (torsión y estiramiento del cuerpo que se extiende hasta las patas traseras) en el período de observación especificado de 10 minutos. El porcentaje de inhibición de esta respuesta se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \times (\text{número de animales que no respondieron}) / (\text{número de animales del grupo})$$

El valor estimado de DE_{50} (la dosis de agonista calculada para producir 50% de antinocicepción) y los intervalos de confianza de 95% correspondientes, se determinaron usando el análisis de probit de Litchfield y Wilcoxon (1949).

Datos:

$$\% \text{ de Basal} = (\text{estimulación} - \text{inespecífica}) * 100 / (\text{basal} - \text{inespecífica}).$$
 Los valores de CE_{50} se calcularon usando un programa Prism.

20

Prueba de calor radiante de Zymosan en rata

Después de un ayuno durante la noche, las ratas se aclimataron en cámaras de prueba que tienen fondos de vidrio tibios. Entonces se enfocó

un estímulo térmico radiante (rayo de luz) sobre la superficie plantar de cada pata trasera en su turno, y se registró un tiempo de respuesta inicial a un estímulo térmico para cada animal. El estímulo de luz fue cortado automáticamente por un relé fotoeléctrico cuando la pata se movió o cuando se alcanzó el tiempo de corte (20 segundos para calor radiante @ 5 Amp). Se inyectó subcutáneamente Zymosan A (100 μ L a 25 mg/mL) en el tejido subplantar de la pata trasera izquierda de las ratas para estimular una reacción inflamatoria aguda.

Tres horas después se evaluó el tiempo de respuesta del animal al estímulo térmico y se comparó con el tiempo de respuesta basal de los animales. Normalmente fue más corto y esto se registró como porcentaje de hiperalgesia (%H). Se usó un valor de corte para %H (~75%) durante el análisis para asegurar que los animales eran hiperalgésicos. Entonces se dosificó el fármaco de prueba o vehículo a los animales. En algunos puntos de tiempo (normalmente 60 minutos) se volvió a evaluar el tiempo de respuesta del animal al estímulo térmico.

Hiperalgesia térmica por CFA

La inyección intraplantar de adyuvante completo de Freund (CFA) en roedores produce una reacción inflamatoria severa y prolongada, caracterizada por una hiperalgesia crónica y pronunciada a los estímulos térmicos y mecánicos. Estos efectos alcanzan un máximo entre las 24 y 72 horas después de la inyección y pueden durar desde varios días hasta

algunas semanas. Para determinar la capacidad de los compuestos JNJ para revertir la hiperalgesia térmica, se administró CFA (CFA : solución salina 1:1, 100 µL) en la pata trasera izquierda de ratas Sprague-Dawley machos (200-350 g). Después de un período de incubación de 24 horas, se obtuvieron

5 latencias de respuesta en el aparato estimulador de pata de calor radiante (RH), y se compararon con las latencias basales (pre-CFA). La respuesta es registrada automáticamente por el dispositivo RH cuando la rata levanta su pata de la superficie de vidrio. Solo las ratas que exhibieron una reducción de por lo menos 25% de latencia de respuesta de la línea basal (esto es,

10 hiperalgesia) se incluyeron en análisis ulterior. Después de la determinación de latencia post-CFA, se administró a las ratas oralmente el compuesto de prueba o vehículo (2.5 mL/kg). El porcentaje de reversión de hiperalgesia se calculó para cada animal como $(\text{Respuesta al tratamiento} - \text{Respuesta post-CFA}) / (\text{Respuesta pre-CFA} - \text{Respuesta post-CFA}) \times 100$. Por lo tanto, se

15 definió un retorno a los umbrales normales pre-CFA como 100% de eficacia, mientras que ningún cambio de los umbrales post-CFA fue 0% de eficacia. El % de reversión promedio de hiperalgesia se calculó entonces para cada grupo de tratamiento (n= 6-8 ratas/grupo). Subsiguientemente se obtuvieron curvas de dosis-respuesta en el tiempo del efecto máximo. Se calcularon valores de

20 DE₅₀ y la estadística asociada usando software PharmTools Plus (The McCary Group).

125
126

Cuadro 2

Datos biológicos y espectro de masa

	Comp. No.	KI (nM)	rDOR (nM)	KI (nM)	rMOR (nM)	CE ₅₀ GTPyS hDOR (nM)	%I GTPyS hMOR @10 µM	CE ₅₀ GTPyS DOR (nM)	%I @150 µmol	MAIT	Máx. original obs.	MS calculado
5	1	25.5	8410			>10,000			30.8		391.28	390.230
	2	0.91	2830			58.6			100		377.24	376.215
	3	0.95	6790			47.0	1.00		50		383.22	382.199
	4	0.39	301			552	9.00		7.1		511.34	510.252
	5	25.3	1290			>10,000			40		481.35	480.278
	6	4.25	7914.5			128			73.3		417.33	416.246
10	7	25.7	9190			1.400	1.00		76.9		377.28	376.215
	8	2.1	2820			620	1.00		63.6		403.28	402.231
	9	>100000	>100000								383.00	382.199
	10	>100000	92530								523.0	522.088
	11	317.35	5859								349.0	348.184
	12	271.25	1805.5								417.1	416.246
15	13	143.35	1902.5								445.1	444.187
	14	432.45	4822.5								403.1	402.231
	15	2043.5	4753								403.1	402.231
	16	60.93	1145.5								440.1	439.228
	17	218.5	2477								429.1	428.221
	18	1997	2421.5								485.1	484.236
20	19	388.25	2873.5								389.1	388.215
	20	23335	247.7								453.2	452.246
	22	45.4	2130.0			>10,000	2.00				467.33	466.282

126
127

Cuadro 2 (Continuación)

	Comp. No.	K _i (nM)	rDOR	K _i (nM)	rMOR	CE ₅₀ GTPyS hDOR (nM)	%I GTPyS hMOR @10 µM	CE ₅₀ GTPyS DOR (nM)	%I MAIT @150 µmol	Máx. original obs.	MS calculado
	23	48.38		5555.5		245				403.2	402.231
5	24	0.57		5692.5		10.2	1.00			389.3	388.215
	25	0.01		879.4		1.39	74.00		30(@30)	489.0	488.241
	26	5479		15.82			41.00			479.1	478.262
	27	209		189						485.1	484.246
	28	0.07		811		70.3	24.00		40	443.1	442.226
	29	0.05		362		31.6	34.00		30	454.5	453.242
10	30	10.89		912		2,480	24.00			489.2	488.241
	31	29.8		564		253	14.00			405.1	404.221
	32	72.99		1493.75						335.4	334.168
	33	16.53		5423.75						401.4	400.215
	34	>10000		>10000						420.3	419.221
	35	7.01		>10000		271	17.00			407.0	406.226
15	36	0.79		>10000		42.5	14.00			486.3	485.242
	37	2.02		>10000		921	5.00			406.9	406.171
	38	31.82		5518		342				429.0	428.246
	39	8.43		1682.5		94.9				447.4	446.257
	40	11.98		>10000		267				463.8	462.234
	41	5198.15		>10000						435.0	433.236
20	42	14.67		8792		266	4.00			364.9	364.22
	43	10000		>10000						379.2	378.231
	44	0.15		77.17		0.873	28.00			480.3	479.13

127
118

Cuadro 2 (Continuación)

Comp. No.	Ki (nM)	rDOR	Ki (nM)	rMOR	CE ₅₀ GTPyS hDOR (nM)	%I GTPyS hMOR @10 µM	CE ₅₀ GTPyS DOR (nM)	%I MAIT @150 µmol	Máx. original obs.	MS calculado
5	45	4.57	>100.00		14.3				433.4	432.57
	46	0.88	>100.00		4.79				468.60	468.60
	47	4.5	48.30		125	59.23			539.4	538.71
	48	0.90	>100.00		18.8			86.7	405.4	404.58
	49	25.0	>100.00		252				459.7	458.67
10	50	10.2	>100.00		238				493.5	492.75
	51	4.85	>100.00		62.8				449.2	448.63
	52	0.81	>100.00		4.44		66	50	389.3	388.22
	53	50.09	>100.00		257		2059	60	389.3	388.22
	54	68.45	715					20	361.2	360.46
15	55	66.48	1855				>1000	20	361.2	360.46
	56	161.375	711.95					40	361.2	360.46
	57	396.67	5262						361.3	360.46
	58	1160.2	2978						375.3	374.48
	59	10.56	3336.5						403	402.54
20	60	4.621	835.8						416.9	416.57
	61	133.3	7180				188	40	404.9	404.58
	62	2.958	739.1				8.35	33.3	404.9	404.58
	63	107.5	1729						375.2	374.48
	64	117.635	711.4						347.1	346.43
	65	197.345	857.7						333.1	332.40
	66	3.1205	2954						403.2	402.54

128
129

Cuadro 2 (C ntinuación)

Comp. No.	KI (nM)	rDOR (nM)	KI (nM)	rMOR (nM)	CE ₅₀ GTPyS hDOR (nM)	%I GTPyS hMOR @10 µM	CE ₅₀ GTPyS DOR (nM)	%I MAIT @150 µmol	Máx. original obs.	MS calculado
5	67	54.38	10887						403.2	402.54
	68	0.740	1294				22		419.1	418.54
	69	4.99	5830				126		407.1	406.50
	70	2.31	5742.5						419.1	418.54
	71 enant. A	5.43	2771.5						468.9	468.60
10	72 enant. B	0.170	375.03						468.9	468.60
	73	11.98	884				77.9		403.4	402.54
	74	3.79	848.15						485.0	484.67
	75	0.122	200.34						485.0	484.67
	76	1.70	284.5				5.91		405.1	404.51
15	77	1023	>10000						419.1	418.54
	78								473	472.53
	79								473.1	472.53
	80	259.65	472.6						377.3	376.52
	81	77.565	637.65						377.4	376.52
20	82	44.4	3098						405.0	404.51
	83	138.66	17720						467	467.41
	84	2890	37790						465.2	464.61
	85	3004.5	10700						466.1	465.60

125
130

Cuadro 2 (Continuación)

Comp. No.	Ki rDOR (nM)	Ki rMOR (nM)	CE ₅₀ GTPyS hDOR (nM)	%I GTPyS hMOR @10 µM	CE ₅₀ GTPyS DOR (nM)	%I MAIT @150 µmol	Máx. original obs.	MS calculado
5	86	1755	12525				455.1	454.57
	87	12060	29025				421.1	520.70
	88	1082.5	15250				554.2	553.70
	89	1953	18670				466.2	465.60
	90	836.15	12360				471.1	470.64
10	91	1351.5	8702				484.1	483.61
	92	2.0925	2.093		55.3		389.2	388.51
	93	>10000	>10000				454.4	453.59
	94	2.279	674.2		14.1		467	467.41
	95	25.45	6516.5				465.3	464.61
15	96	1.692	4224		35.3		466.1	465.60
	97	1.7785	1808		13.3		455.1	454.57
	98	24.54	7355				516.2	515.68
	99	19.335	3488		12.5		471.0	470.64
	100	0.27385	5.854		0.452		405.0	404.51
	101	9.14235	532.3		19.3		466	465.60
	102	68.03	2860				407.1	406.50

20 Ki rDOR: Unión de receptor opioide delta de cerebro de rata

 Ki rMOR: Unión de receptor opioide mu de cerebro de rata

 GTP hDOR: Prueba funcional de GTPyS en receptor opioide

 delta humano

GTP hMOR: Prueba funcional de GTPyS en receptor opioide mu humano

GTP DOR: Prueba funcional de GTPyS en receptor opioide delta

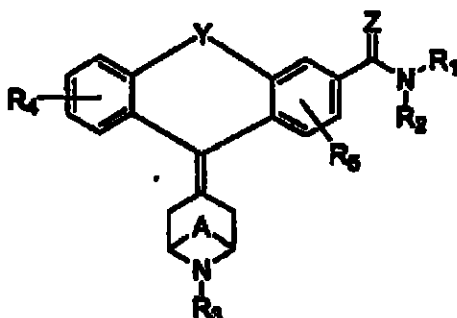
MAIT: Prueba de irritación abdominal en ratón

- 5** Los compuestos 1 y 5, a 10 μM , no estimulan significativamente la unión de GTP. Sin embargo, a 10 μM inhibieron la unión de GTP inducida con DPDPE 1 μM , en 61% y 19%, respectivamente. Los resultados indican que estos dos compuestos pueden ser antagonistas del receptor opioide delta.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

1.- Un compuesto de fórmula (I):

5



10

Fórmula (I)

en donde: R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C₁₋₈; R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₈, halo₁₋₃-alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, cicloalcanilo de C₃₋₈, cicloalcanil-alcanilo de C₁₋₈,
 15 alcaniloxi(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, alcaniltio(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, alcaniloxi(C₁₋₈)-carbonilo, halo₁₋₃-alcanil(C₁₋₈)carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidoilo, fenilimino-alcanilo de C₁₋₈, fenil-alcanilo de C₁₋₈, fenil-alquenilo de C₁₋₈, fenil-alquinilo de C₁₋₈, naftil-alcanilo de C₁₋₈ y heteroaril-alcanilo de C₁₋₈; en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos
 20 opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alcaniloxi de C₁₋₈, amino, alcanil(C₁₋₈)-amino, di(alcanil(C₁₋₈))-amino, alcanil(C₁₋₈)-carbonilo, alcanil(C₁₋₈)-carboniloxi, alcanil(C₁₋₈)-carbonilamino,

122
133

- alcanilitio de C₁₋₆, alcanilsulfonilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo, tioureido y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola
- 5 porción fusionada; en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de -(CH₂)₃₋₆- y -O(CH₂)₁₋₃-O-; R₄ es de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alcaniloxi de C₁₋₆, amino, alcanil(C₁₋₆)-amino, di(alcanil(C₁₋₆))-amino, alcanil(C₁₋₆)-carbonilo, alcanil(C₁₋₆)-carboniloxi,
- 10 alcaniloxi(C₁₋₆)-carbonilo, alcanil(C₁₋₆)-aminocarbonilo, di(alcanil(C₁₋₆))-aminocarbonilo, alcanil(C₁₋₆)-carbonilamino, alcanilitio de C₁₋₆, alcanilsulfonilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, arilo de C₆₋₁₀, cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo,
- 15 pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando R₄ son dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que
- 20 consiste de -(CH₂)₃₋₆- y -O(CH₂)₁₋₃-O-; R₅ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alcanilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alcaniloxi de C₁₋₆, amino, alcanil(C₁₋₆)-amino, di(alcanil(C₁₋₆))amino, alcanil(C₁₋₆)-carbonilo, alcanil(C₁₋₆)-carboniloxi,

alcaniloxi(C₁₋₈)-carbonilo, alcanil(C₁₋₈)-aminocarbonilo, alcanil(C₁₋₈)-carbonilamino, alcaniltio de C₁₋₈, alcanilsulfonilo de C₁₋₈, halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; A es -(CH₂)_m-, en donde m es 0, 2 o 3; Y es -(CH₂)_nX- o -X(CH₂)_n-; X es O, o S; n es 0 o 1; Z es O, o S; y

5 enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C₁₋₄.

10 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

15 caracterizado además porque R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y etilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, alcaniloxi(C₁₋₈)-

20 alcanilo de C₁₋₈, alcaniltio(C₁₋₈)-alcanilo de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, tioformilo, fenilimino-alcanilo de C₁₋₈, fenil-alcanilo de C₁₋₈, y heteroaril-alcanilo de C₁₋₈; en donde el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

consiste de alcaniloxi de C_{1-8} e hidroxilo; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción se selecciona de $O(CH_2)_{1-3}-O$.

- 5 6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ; en donde el fenilo en cualquier sustituyente que contiene fenilo está sustituido opcionalmente con
- 10 un grupo hidroxilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es hidrógeno o metilo, alilo, heteroarilmetilo.

- 8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es uno a tres sustituyentes seleccionados
- 15 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi de C_{1-8} , alcanil(C_{1-8})-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-8})-carbonilamino, halógeno, hidroxilo, arilo de C_6-10 , cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo,
- 20 pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiofenilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₄, alcanilo de C₁₋₄, halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, 5 tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidroxilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₄ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-furanilo, e hidroxilo.

10 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque Y es O, o S.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₅ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno.

15 13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₅ es hidrógeno.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es (CH₂)₀₋₂.

20 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es -(CH₂)₂-.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O, o S.

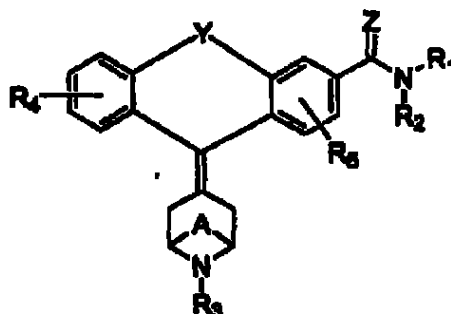
17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque n es 0.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es O.

19. Un compuesto de fórmula (I):

5



10

Fórmula (I)

en donde: R_1 es alcanilo de C_{1-3} ; R_2 es alcanilo de C_{1-3} o hidrógeno; R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , alcaniltio(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-8} , fenil-
 15 alcanilo de C_{1-8} y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ; en donde el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcaniloxi de C_{1-8} e hidroxilo; u
 opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos
 opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono
 20 adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}-O-$; R_4 es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi de C_{1-8} , alcanil(C_{1-8})-aminocarbonilo,

alcanil(C₁₋₆)-carbonilamino, halógeno, hidroxilo, arilo de C₆₋₁₀, cromanilo, cremenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 5 quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiofenilo; R₅ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno; A no existe o es CH₂CH₂; Y es O, S, CH₂O, u OCH₂; Z es O; y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R₁ es etilo; R₂ es etilo o hidrógeno; y R₃ es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, carbamimidoilo, 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxietilo, 2-metil-alilo, 2-metil-but-2-enilo, alilo, furan-3-il-metilo, H, Me, 15 metiltioetilo, fenetilo, piridin-2-ilmetilo, o tiofen-2-ilmetilo.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R₁ es etilo; R₂ es etilo; y R₃ es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, carbamimidoilo, 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxietilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me, metiltioetilo, o fenetilo. 20

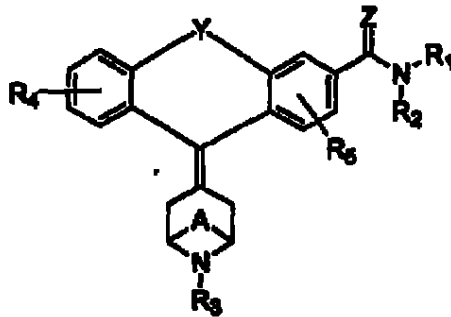
22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R₁ es etilo; R₂ es etilo; y R₃ es H, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-2-

ilmetilo, o feniliminometilo.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R_3 es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R_3 es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo; y R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-furanilo e hidroxilo; y R_5 es hidrógeno.

25.- Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

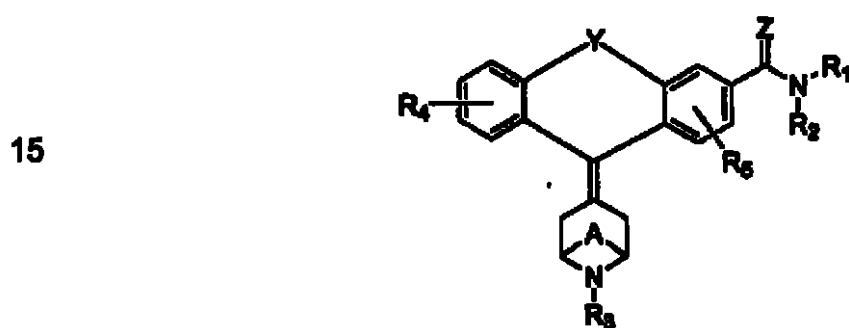
en donde R_1 es alcanilo de C_{1-3} ; R_2 es alcanilo de C_{1-3} o hidrógeno; R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo y heteroaril-alcanilo de C_{1-3} ; en donde el fenilo en cualquier sustituyente que contiene fenilo está sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo; R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo,

oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidroxilo; R_5 es hidrógeno; A es CH_2CH_2 ; Y es O, o S; Z es O; y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque R_3 es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo.

 27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque R_3 es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo; y R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
10 que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-furanilo, e hidroxilo; y R_5 es hidrógeno.

 28.- Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

 seleccionado del grupo que consiste de: un compuesto de fórmula (I) en
20 donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A no

- existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es fenetilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un
- 5 compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es alilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es alilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de
- 10 fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es fenetilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es metilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en
- 15 donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es furan-3-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es furan-3-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es piridin-2-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un
- 20 compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es 2-hidroxifenil-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es 1-carbamimidoilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde

- R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-prop-2-inilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es metilcarbonilamino, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es hidroxietilo,
- 5 R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es feniliminometilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es tioformilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es alilo, R_4 es H,
- 10 R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metoxietilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metiltioetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4
- 15 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es piridin-2-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 2-hidroxietilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de
- 20 fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-H-imidazol-4-il-metilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, R_4 es H, R_5 es

- H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es ciclopropilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un
- 5 compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es metiltiopropilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 2-hidroxietilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un compuesto de
- 10 fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O; un compuesto de
- 15 fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 2-metil-but-2-enilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 2-metil-alilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 4-hidroxi-3-metoxifenilmetilo, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O; un
- 20 compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es alilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es 1,1,1-tricloroetoxicarbonilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es CH_2O , y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es ciclopropilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A no existe, Y es

- CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es fenetilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es fenetilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es fenetilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es piridin-2-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es tiofen-2-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es metilo, R₂ es metilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es metilo, R₂ es isobutilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es *n*-propilo, R₂ es *n*-propilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es *n*-propilo, R₂ es H, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es metilo, R₂ es H, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es

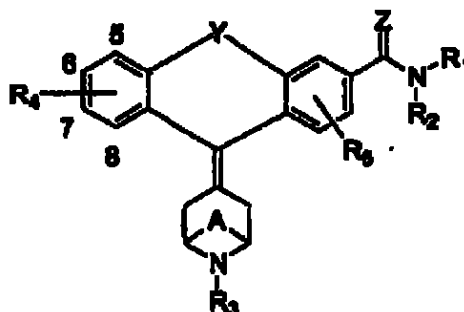
- O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es H, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-metilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-fluoro, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-*H*-imidazol-5-ilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es *n*-butilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es trifluorometilcarbonilo, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es H, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H,

- R_4 es 7-hidroxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-bromo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-fenilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-piridin-4-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-furan-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-benzotiofen-2-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-(N-*t*-butoxicarbonil)pirrol-2-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-piridin-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-tiofen-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-(3,5-dimetil)isoxazol-4-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es isopropilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-pirrol-2-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-bromo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-fenilo, R_5 es H, A es

146
147

CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-piridin-4-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-furan-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-quinolin-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-tiofen-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-hidroxi, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-piridin-3-ilo, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-fluoro, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29.- Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

seleccionado del grupo que consiste de: un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y

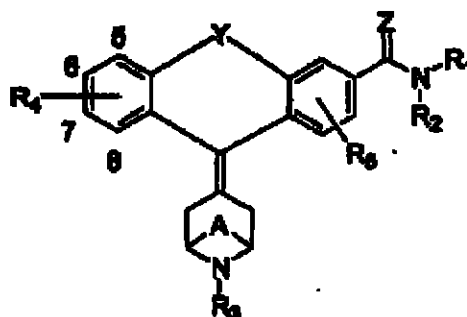
- Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; y un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es 1-*H*-imidazol-4-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es 2-metil-but-2-enilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es 2-metil-alilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es alilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es fenetilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es piridin-2-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es tiofen-2-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es CH₂O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ es H, R₄ es H, R₅ es H, A no existe, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es 1-*H*-imidazol-5-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H, R₄ es 5-hidroxi, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es 1-*H*-imidazol-4-il-metilo, R₄ es H, R₅ es H, A es CH₂CH₂, Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es etilo, R₂ es etilo, R₃ es H,

- R_4 es 5-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-piridin-4-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-furan-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-hidroxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es isopropilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-bromo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es S, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es *n*-propilo, R_2 es *n*-propilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-fluoro, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-piridin-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es isobutilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es *n*-butilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es

etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-quinolin-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-tiofen-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-fenilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es isopropilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30.- Un compuesto de fórmula (I):

10



15

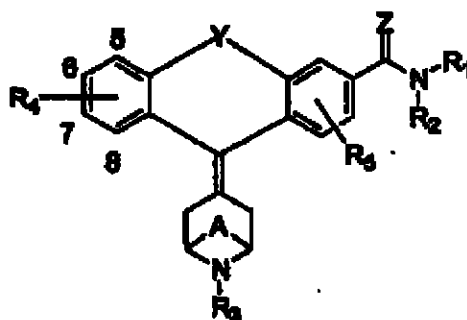
Fórmula (I)

seleccionado del grupo que consiste de: un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-hidroxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-metoxi, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-piridin-4-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-furan-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1

20

es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 6-metilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 7-fluoro, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-piridin-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es 5-tiofen-3-ilo, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es metilo, R_2 es isopropilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; y enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

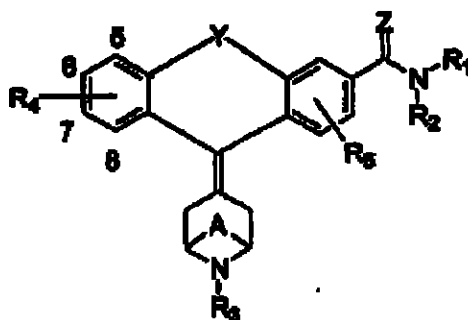
31.- Una composición que comprende el enantiómero dextrorrotatorio de un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; en donde dicha composición está sustancialmente libre del isómero levorrotatorio de dicho compuesto.

32.- Una composición que comprende el enantiómero levorrotatorio de un compuesto de fórmula (I):



5

Fórmula (I)

en donde R_1 es etilo, R_2 es etilo, R_3 es H, R_4 es H, R_5 es H, A es CH_2CH_2 , Y es O, y Z es O; en donde dicha composición está sustancialmente libre del isómero dextrorrotatorio de dicho compuesto.

10

33.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 1, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15

34.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 1, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

20

35.- Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en un mamífero, en donde dicha enfermedad o condición es afectada por la modulación de los receptores delta-opioides, dicho método comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 1.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva

152
153

comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1,000 mg.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva
5 comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva
comprende una escala de dosis de aproximadamente 1 mg a
10 aproximadamente 250 mg.

39.- Un método de prevención o tratamiento del dolor leve a severo, que comprende el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 1.

40.- El método de conformidad con la reivindicación 39,
caracterizado además porque el dolor se selecciona del grupo que consiste
de: dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado
periféricamente, dolor relacionado con la estructura, dolor de cáncer, dolor
relacionado con lesión del tejido blando, dolor relacionado con enfermedad
20 progresiva, dolor neuropático y dolor agudo de lesión aguda, dolor agudo de
trauma, dolor agudo de cirugía, dolor crónico de cefalea, dolor crónico de
condiciones neuropáticas, dolor crónico de condiciones posteriores al ataque
cerebral y dolor crónico de migraña.

41.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque el dolor es causado por una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor dental, quemaduras, quemaduras solares, picadura de serpiente, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, comezón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de extremidad fantasma, íleo postoperatorio, colecistitis, síndrome doloroso postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca urente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea de racimo, cefalea de migraña, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, trabajo de parto, parto, cólicos menstruales y cáncer.

42.- Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad

o condición seleccionada del grupo que consiste de: depresión, enfermedad de Parkinson, abuso de drogas, abuso de alcohol, gastritis, incontinencia urinaria, eyaculación prematura, diarrea, enfermedad cardiovascular, y enfermedades respiratorias, dicho método comprendiendo el paso de
5 administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 1.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva
10 comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1,000 mg.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.1 mg a
15 aproximadamente 500 mg.

45.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 1 mg a
aproximadamente 250 mg.

20 46.- Un equipo que comprende, en uno o más recipientes, una cantidad del compuesto que se reclama en la reivindicación 1, efectiva para tratar o prevenir el dolor leve a severo.

47.- Una composición farmacéutica que comprende un

compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 19, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

48.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 19, mezclado con un
5 vehículo, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

49.- Un método de prevención o tratamiento del dolor leve a severo, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 19.

10 50.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque el dolor se selecciona del grupo que consiste de: dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con la estructura, dolor de cáncer, dolor relacionado con lesión del tejido blando, dolor relacionado con enfermedad
15 progresiva, dolor neuropático y dolor agudo de lesión aguda, dolor agudo de trauma, dolor agudo de cirugía, dolor crónico de cefalea, dolor crónico de condiciones neuropáticas, dolor crónico de condiciones posteriores al ataque cerebral y dolor crónico de migraña.

20 51.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque el dolor es causado por una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor dental, quemaduras, quemaduras solares, picadura de serpiente, picadura de araña, picadura de

insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, comezón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor
5 de extremidad fantasma, ileo postoperatorio, colecistitis, síndrome doloroso postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca urente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea de racimo, cefalea de migraña, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral,
10 neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia
15 nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, trabajo de parto, parto, cólicos menstruales y cáncer.

52.- Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de: depresión, enfermedad
20 de Parkinson, abuso de drogas, abuso de alcohol, gastritis, incontinencia urinaria, eyaculación prematura, diarrea, dolor de cáncer, enfermedad cardiovascular y enfermedades respiratorias, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 19.

53.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva
5 comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1,000 mg.

54.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva
comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.1 mg a
10 aproximadamente 500 mg.

55.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva
comprende una escala de dosis de aproximadamente 1 mg a
aproximadamente 250 mg.

15 56.- Un equipo que comprende, en uno o más recipientes, una cantidad de la composición que se reclama en la reivindicación 19, efectiva para tratar o prevenir el dolor leve a severo.

57.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 25,
20 mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

58.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 25, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

59.- Un método de prevención o tratamiento del dolor leve a severo, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 25.

5 60.- El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado además porque el dolor se selecciona del grupo que consiste de: dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con la estructura, dolor de cáncer, dolor relacionado con lesión del tejido blando, dolor relacionado con enfermedad
10 progresiva, dolor neuropático y dolor agudo de lesión aguda, dolor agudo de trauma, dolor agudo de cirugía, dolor crónico de cefalea, dolor crónico de condiciones neuropáticas, dolor crónico de condiciones posteriores al ataque cerebral y dolor crónico de migraña.

 61.- El método de conformidad con la reivindicación 59,
15 caracterizado además porque el dolor es causado por una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor dental, quemaduras, quemaduras solares, picadura de serpiente, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial,
20 rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, comezón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de extremidad fantasma, íleo postoperatorio, colecistitis, síndrome doloroso

postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática
refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca
urente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea de racimo,
cefalea de migraña, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral,
5 neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis
óptica, neuritis posfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de
Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia
geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática,
neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia
10 nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia
esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, cefalea por sinusitis,
cefalea por tensión, trabajo de parto, parto, cólicos menstruales y cáncer.

62.- Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad
o condición seleccionada del grupo que consiste de: depresión, enfermedad
15 de Parkinson, abuso de drogas, abuso de alcohol, gastritis, incontinencia
urinaria, eyaculación prematura, diarrea, enfermedad cardiovascular y
enfermedades respiratorias, dicho método comprendiendo el paso de
administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad
terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se
20 reclama en la reivindicación 25.

63.- El método de conformidad con la reivindicación 59,
caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva
comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.001 mg a

aproximadamente 1,000 mg.

64.- El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.1 mg a 5 aproximadamente 500 mg.

65.- El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg.

10 66.- Un equipo que comprende, en uno o más recipientes, una cantidad de la composición que se reclama en la reivindicación 25, efectiva para tratar o prevenir el dolor leve a severo.

67.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 28, 15 mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

68.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 28, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

69.- Un método de prevención o tratamiento del dolor leve a 20 severo, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 28.

70.- El método de conformidad con la reivindicación 69,

caracterizado además porque el dolor se selecciona del grupo que consiste de: dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con la estructura, dolor de cáncer, dolor relacionado con lesión del tejido blando, dolor relacionado con enfermedad

5 progresiva, dolor neuropático y dolor agudo de lesión aguda, dolor agudo de trauma, dolor agudo de cirugía, dolor crónico de cefalea, dolor crónico de condiciones neuropáticas, dolor crónico de condiciones posteriores al ataque cerebral y dolor crónico de migraña.

71.- El método de conformidad con la reivindicación 69,

10 caracterizado además porque el dolor es causado por una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor dental, quemaduras, quemaduras solares, picadura de serpiente, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial,

15 rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, comezón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de extremidad fantasma, ileo postoperatorio, colecistitis, síndrome doloroso postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática

20 refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca urente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea de racimo, cefalea de migraña, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis

óptica, neuritis posfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia
5 nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, trabajo de parto, parto, cólicos menstruales y cáncer.

72.- Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de: depresión, enfermedad
10 de Parkinson, abuso de drogas, abuso de alcohol, gastritis, incontinencia urinaria, eyaculación prematura, diarrea, enfermedad cardiovascular y enfermedades respiratorias, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se
15 reclama en la reivindicación 28.

73.- El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1,000 mg.

20 74.- El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg.

75.- El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg.

5 76.- Un equipo que comprende, en uno o más recipientes, una cantidad de la composición que se reclama en la reivindicación 28, efectiva para tratar o prevenir el dolor leve a severo.

77.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 29,
10 mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

78.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 29, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

79.- Un método de prevención o tratamiento del dolor leve a
15 severo, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 29.

80.- El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque el dolor se selecciona del grupo que consiste
20 de: dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con la estructura, dolor de cáncer, dolor relacionado con lesión del tejido blando, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo de lesión aguda, dolor agudo de

trauma, dolor agudo de cirugía, dolor crónico de cefalea, dolor crónico de condiciones neuropáticas, dolor crónico de condiciones posteriores al ataque cerebral y dolor crónico de migraña.

- 81.- El método de conformidad con la reivindicación 79,
- 5 caracterizado además porque el dolor es causado por una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor dental, quemaduras, quemaduras solares, picadura de serpiente, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial,
- 10 rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, comezón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de extremidad fantasma, ileo postoperatorio, colecistitis, síndrome doloroso postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática
- 15 refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca urente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea de racimo, cefalea de migraña, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de
- 20 Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia

esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, cefalea por sinusitis, cefalea por tensión, trabajo de parto, parto, cólicos menstruales y cáncer.

82.- Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de: depresión, enfermedad
5 de Parkinson, abuso de drogas, abuso de alcohol, gastritis, incontinencia urinaria, eyaculación prematura, diarrea, enfermedad cardiovascular y enfermedades respiratorias, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se
10 reclama en la reivindicación 29.

83.- El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1,000 mg.

15 84.- El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg.

20 85.- El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg.

86.- Un equipo que comprende, en uno o más recipientes, una

166
167

cantidad de la composición que se reclama en la reivindicación 29, efectiva para tratar o prevenir el dolor leve a severo.

87.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 31,
5 mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

88.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 31, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

89.- Un método de prevención o tratamiento del dolor leve a
10 severo, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 31.

90.- El método de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado además porque el dolor se selecciona del grupo que consiste
15 de: dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con la estructura, dolor de cáncer, dolor relacionado con lesión del tejido blando, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo de lesión aguda, dolor agudo de trauma, dolor agudo de cirugía, dolor crónico de cefalea, dolor crónico de
20 condiciones neuropáticas, dolor crónico de condiciones posteriores al ataque cerebral y dolor crónico de migraña.

91.- El método de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado además porque el dolor es causado por una enfermedad o

- condición seleccionada del grupo que consiste de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor dental, quemaduras, quemaduras solares, picadura de serpiente, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial,
- 5 .rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, comezón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis clática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de extremidad fantasma, ileo postoperatorio, colecistitis, síndrome doloroso postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática
- 10 refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca urente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea de racimo, cefalea de migraña, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de
- 15 Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, cefalea por sinusitis,
- 20 cefalea por tensión, trabajo de parto, parto, cólicos menstruales y cáncer.

92.- Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de: depresión, enfermedad de Parkinson, abuso de drogas, abuso de alcohol, gastritis, incontinencia

168
169

urinaria, eyaculación prematura, diarrea, enfermedad cardiovascular y enfermedades respiratorias, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 31.

93.- El método de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1,000 mg.

10 94.- El método de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg.

15 95.- El método de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg.

20 96.- Un equipo que comprende, en uno o más recipientes, una cantidad de la composición que se reclama en la reivindicación 31, efectiva para tratar o prevenir el dolor leve a severo.

97.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 32, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

169
170

98.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 32, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

5 99.- Un método de prevención o tratamiento del dolor leve a severo, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 32.

10 100.- El método de conformidad con la reivindicación 99, caracterizado además porque el dolor se selecciona del grupo que consiste de: dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con la estructura, dolor de cáncer, dolor relacionado con lesión del tejido blando, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo de lesión aguda, dolor agudo de trauma, dolor agudo de cirugía, dolor crónico de cefalea, dolor crónico de
15 condiciones neuropáticas, dolor crónico de condiciones posteriores al ataque cerebral y dolor crónico de migraña.

20 101.- El método de conformidad con la reivindicación 99, caracterizado además porque el dolor es causado por una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor dental, quemaduras, quemaduras solares, picadura de serpiente, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, comezón, eczema, faringitis,

~~130~~
171

mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor de extremidad fantasma, ileo postoperatorio, colecistitis, síndrome doloroso postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática

5 refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca urente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea de racimo, cefalea de migraña, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de

10 Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, cefalea por sinusitis,

15 cefalea por tensión, trabajo de parto, parto, cólicos menstruales y cáncer.

102.- Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de: depresión, enfermedad de Parkinson, abuso de drogas, abuso de alcohol, gastritis, incontinencia urinaria, eyaculación prematura, diarrea, enfermedad

20 cardiovascular y enfermedades respiratorias, dicho método comprendiendo el paso de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato como el que se reclama en la reivindicación 32.

171
192

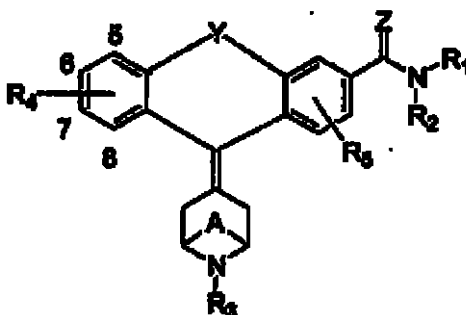
103.- El método de conformidad con la reivindicación 99, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1,000 mg.

5 104.- El método de conformidad con la reivindicación 99, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg.

10 105.- El método de conformidad con la reivindicación 99, caracterizado además porque dicha cantidad terapéuticamente efectiva comprende una escala de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg.

15 106.- Un equipo que comprende, en uno o más recipientes, una cantidad de la composición que se reclama en la reivindicación 32, efectiva para tratar o prevenir el dolor leve a severo.

107.- Un compuesto de fórmula (I):



20

Fórmula (I)

en donde: R_1 y R_2 son sustituyentes seleccionados independientemente del

172
173

grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C_{1-6} ; R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , halo $_{1-3}$ -alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalcanilo de C_{3-6} , cicloalcanil-alcanilo de C_{1-6} , alcaniloxi(C_{1-6})-alcanilo de C_{1-6} , alcaniltio(C_{1-6})-alcanilo de C_{1-6} , hidroxialcanilo de C_{1-6} , alcaniloxi(C_{1-6})-carbonilo, halo $_{1-3}$ -alcanil(C_{1-6})carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidoilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-6} , fenil-alcanilo de C_{1-6} , fenil-alquenilo de C_{1-6} , fenil-alquinilo de C_{1-6} , naftil-alcanilo de C_{1-6} y heteroaril-alcanilo de C_{1-6} ; en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))-amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo, tioureido y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}-$ y $-O(CH_2)_{1-3}-O-$; R_4 es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcaniloxi de C_{1-6} , amino, alcanil(C_{1-6})-amino, di(alcanil(C_{1-6}))-amino, alcanil(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-carboniloxi, alcaniloxi(C_{1-6})-carbonilo, alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, di(alcanil(C_{1-6}))-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, alcaniltio de C_{1-6} , alcanilsulfonilo

173
174

de C₁₋₈, halógeno, hidroxí, ciano, hidroxycarbonilo, arilo de C₆₋₁₀, cromanilo, cremenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 5 quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando R₄ son dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción fusionada se selecciona del grupo que consiste de -(CH₂)₃₋₅- y -O(CH₂)₁₋₃-O-; R₅ es uno a dos sustituyentes 10 seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alcaniloxi de C₁₋₈, amino, alcanil(C₁₋₈)-amino, di(alcanil(C₁₋₈))-amino, alcanil(C₁₋₈)-carbonilo, alcanil(C₁₋₈)-carboniloxi, alcaniloxi(C₁₋₈)-carbonilo, alcanil(C₁₋₈)-aminocarbonilo, alcanil(C₁₋₈)-carbonilamino, alcaniltio de C₁₋₈, alcanilsulfonilo de C₁₋₈, halógeno, hidroxí, 15 ciano, fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; A es -(CH₂)_m-, en donde m es 2 o 3; Y es -(CH₂)_nX- o -X(CH₂)_n-; X es O o S; n es 0 o 1; Z es O, o S; y enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

108.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, 20 caracterizado además porque R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C₁₋₄.

109.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque R₁ y R₂ son sustituyentes seleccionados

134
175

independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

110.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque R_1 y R_2 son sustituyentes seleccionados
5 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y etilo.

111.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-
10 alcanilo de C_{1-8} , alcaniltio(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, fenilimino-alcanilo de C_{1-8} , fenil-alcanilo de C_{1-8} , y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ; en donde el fenil y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
15 consiste de alcaniloxi de C_{1-8} e hidroxil; u opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada, en donde la porción se selecciona de $O(CH_2)_{1-3}O$.

112.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, tioformilo,
20 feniliminometilo, fenetilo y heteroaril-alcanilo de C_{1-8} ; en donde el fenilo en cualquier sustituyente que contiene fenilo está sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo.

113.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107,

175
176

caracterizado además porque R_3 es hidrógeno o metilo, alilo, heteroarilmetilo.

114.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque R_4 es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} ,
5 alcaniloxi de C_{1-6} , alcanil(C_{1-6})-aminocarbonilo, alcanil(C_{1-6})-carbonilamino, halógeno, hidroxilo, arilo de C_{8-10} , cromanilo, cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo
10 y tiofenilo.

115.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , halógeno, fenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo,
15 indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo e hidroxilo.

116.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque R_4 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi,
20 bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-furanilo e hidroxilo.

117.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque Y es O, o S.

118.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 117, caracterizado además porque R_5 es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno.

119.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque R_5 es hidrógeno.

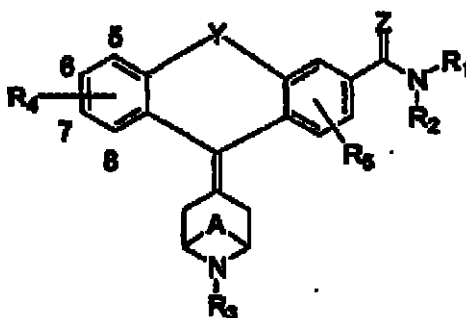
120.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque A es $(CH_2)_{0-2}$.

121.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque X es O, o S.

122.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, en donde n es 0.

123.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 107, en donde Z es O.

124.- Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde R_1 es alcanilo de C_{1-3} ; R_2 es alcanilo de C_{1-3} o hidrógeno; R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcaniloxi(C_{1-8})-alcanilo de C_{1-8} , alcaniltio(C_{1-8})-alcanilo

de C₁₋₆, hidroxialcanilo de C₁₋₆, tioformilo, fenilimino-alcanilo de C₁₋₆, fenil-
alcanilo de C₁₋₆, y heteroaril-alcanilo de C₁₋₆; en donde el fenilo y el heteroarilo
están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alcaniloxi de C₁₋₆ e hidroxil; u
5 opcionalmente, cuando el fenilo y el heteroarilo están sustituidos
opcionalmente con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono
adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una sola porción fusionada,
en donde la porción se selecciona de -O(CH₂)₁₋₃O-; R₄ es uno a tres
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de
10 hidrógeno, alcanilo de C₁₋₆, alcaniloxi de C₁₋₆, alcanil(C₁₋₆)-aminocarbonilo,
alcanil(C₁₋₆)-carbonilamino, halógeno, hidroxil, arilo de C₆₋₁₀, cromanilo,
cromenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo,
isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo,
pirazolilo, pirdazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo,
15 quinolizínilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo y tiofenilo; R₅ es uno a dos
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de
hidrógeno y halógeno; A es CH₂CH₂; Y es O, S, CH₂O, u OCH₂; Z es O; y
enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente
aceptables del mismo.

20 125.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 124,
caracterizado además porque R₁ es etilo; R₂ es etilo o hidrógeno; y R₃ es
benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, carbamimidoilo, 1-H-imidazol-4-il-metilo,
feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo,

178
179

metoxietilo, 2-metil-alilo, 2-metil-but-2-enilo, alilo, furan-3-il-metilo, H, Me, metiltioetilo, fenetilo, piridin-2-ilmetilo, o tiofen-2-ilmetilo.

126.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 124, caracterizado además porque R₁ es etilo; R₂ es etilo; y R₃ es benzo[1,3]dioxol-
5 5-ilmetilo, carbamimidoilo, 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxietilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me, metiltioetilo, o fenetilo.

127.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 124, caracterizado además porque R₁ es etilo; R₂ es etilo; y R₃ es H,
10 benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 1-*H*-imidazol-4-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, o feniliminometilo.

128.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 124, caracterizado además porque R₃ es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo.

129.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 124,
15 caracterizado además porque R₃ es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo; y R₄ es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, flúor, 5- o 6-fenilo, 5- o 6-piridinilo, 5- o 6-furanilo, e hidroxilo; y R₅ es hidrógeno.

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/ROH01 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD 2082 PCT
1	Title of invention	TRI CYCLIC DELTA OPIQD MODULATORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-3	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B2340 Belgium Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-1287
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	mzisk@or.us.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CARSON, John, R.
III-1-5	Address:	551 Rittenhouse Blvd Norristown, PA 18951 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

II-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only OODD, Ellen 736 Cathcart Road Blue Bell, PA 19422 United States of America US US
II-2-1	This person is:	
II-2-2	Applicant for	
II-2-4	Name (LAST, First)	
II-2-6	Address:	
II-2-6	State of nationality	
II-2-7	State of residence	
II-3	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only RAZLER, Christine, M 1091 Edge Hill Road Abington, PA 10991-4411 United States of America US US
II-3-1	This person is:	
II-3-2	Applicant for	
II-3-4	Name (LAST, First)	
II-3-6	Address:	
II-3-6	State of nationality	
II-3-7	State of residence	
II-4	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only WORKS, Andrea 519 Fort Washington Ave Fort Washington, PA 19034 United States of America US US
II-4-1	This person is:	
II-4-2	Applicant for	
II-4-4	Name (LAST, First)	
II-4-6	Address:	
II-4-6	State of nationality	
II-4-7	State of residence	
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	agent JOHNSON, Philip, S. Johnson & Johnson 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America 732-524-1287 732-524-2808 mzi sk@or us. j nj . com 27, 200
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name (LAST, First)	
IV-1-2	Address:	
IV-1-3	Telephone No.	
IV-1-4	Facsimile No.	
IV-1-5	e-mail	
IV-1-6	Agent's registration No.	

IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent	
IV-3-1	Name(s)	ZISK, Matthew, B. (45, 257)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	27 June 2003 (27.06.2003)	
VI-1-2	Number	60/ 483, 389	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI - 1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	134	-
IX-3	Claims	129	-
IX-4	Abstract	1	-
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	268	

181
182

182
183

	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
DI-6	Fee calculation sheet	-	-
DI-17	PCT-SAFE physical media	-	-
DI-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
DI-30	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Matthew B. Zisk	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Duplicate of Original

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)	
0-5	Applicant's or agent's file reference	PRD 2082 PCT	
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	.	300
12-2-1	Search fee S	.	1818
12-2-2	International search to be carried out by EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1035	
12-4	Remaining sheets	238	
12-5	Additional amount G	11	
12-6	Total additional amount I	2618	
12-7	H + I =	3653	
12-12	EASY Filing reduction R	- 74	
12-13	Total international filing fee (I-R)	.	3579
12-14	Fee for priority document		
	Number of priority documents requested	1	
12-15	Fee per document G	20	
12-16	Total priority document fee: P	.	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	.	5717
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions		
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	.	
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	.	
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	.	
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD 2082/MEZ	
12-22	Date	22 June 2004 (22.06.2004)	
12-23	Name and signature		

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD 2082 PCT
I	Title of invention	TRI CYCLIC DELTA OPI O D MODULATORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-3	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B2340 Belgium Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-1287
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	mzisk@orus.jnj.com
III	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CARSON, John, R
III-1-5	Address:	551 Rittenhouse Blvd Norristown, PA 18951 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

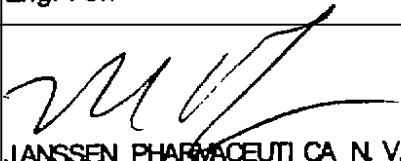
184
185

II-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only OOD, Ellen 736 Cathcart Road Blue Bell, PA 19422 United States of America US US
II-2-1	This person is:	
II-2-2	Applicant for	
II-2-3	Name (LAST, First)	
II-2-4	Address:	
II-2-5	State of nationality	
II-2-6	State of residence	
II-3	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only RAZLER, Christina, M 1091 Edge Hill Road Abington, PA 19001-4411 United States of America US US
II-3-1	This person is:	
II-3-2	Applicant for	
II-3-3	Name (LAST, First)	
II-3-4	Address:	
II-3-5	State of nationality	
II-3-6	State of residence	
II-4	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only WORKS, Andrea 519 Fort Washington Ave Fort Washington, PA 19034 United States of America US US
II-4-1	This person is:	
II-4-2	Applicant for	
II-4-3	Name (LAST, First)	
II-4-4	Address:	
II-4-5	State of nationality	
II-4-6	State of residence	
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent JOHNSON, Philip, S. Johnson & Johnson 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America 732-524-1287 732-524-2808 mzi sk@or.us.jnj.com 27,200
IV-1-1	Name (LAST, First)	
IV-1-2	Address:	
IV-1-3	Telephone No.	
IV-1-4	Fax/telex No.	
IV-1-5	e-mail	
IV-1-6	Agent's registration No.	

IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent	
IV-2-1	Name(s)	ZI SK, Matthew, B. (45, 257)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.3(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	27 June 2003 (27.06.2003)	
VI-1-2	Number	60/483,389	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and forward to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI - 1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	134	-
IX-3	Claims	129	-
IX-4	Abstract	1	-
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	268	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Matthew B. Zisk	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Duplicate of Original

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT- SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-9	Applicant's or agent's file reference	PRD 2082 PCT
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	• 300
12-2-1	Search fee S	• 1818
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1035
12-4	Remaining sheets	238
12-5	Additional amount (X)	11
12-6	Total additional amount I2	2618
12-7	I1 + I2 = I	3653
12-12	EASY Filing reduction R	- 74
12-13	Total International filing fee (I+R) I	• 3579
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (X)	20
12-16	Total priority document fee: P	• 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	• 5717
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	•
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	•
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	•
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD 2082/MBZ
12-22	Date	22 June 2004 (22.06.2004)
12-23	Name and signature	



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/483,389	06/27/2003		160	PRD-2082			

000027777

AUDLEY A. CIAMPORCERO JR.
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

AUG 28 2003

J&J PAT. DKT. SECTION

CONFIRMATION NO. 9876

FILING RECEIPT



0C000000010756139

Date Mailed: 08/25/2003

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

John R. Carson, Norristown, PA;
Ellen Codd, Blue Bell, PA;
Christine M. Razler, Abington, PA;
Andrea Works, Fort Washington, PA;

If Required, Foreign Filing License Granted: 08/25/2003

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Tricyclic delta-opioid modulators

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

190
191**GRANTED**

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)), the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/003131 A1

(51) International Patent Classification: C07D 471/08.
409/04, 405/04, A61K 31/4433, 31/4436, 31/353, 31/382

(21) International Application Number:
PCT/US2004/019911

(22) International Filing Date: 22 June 2004 (22.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/483,389 27 June 2003 (27.06.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
housseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CARSON, John, R.
[US/US]; 551 Rittenhouse Blvd, Norristown, PA 18951
(US). Codd, Ellen [US/US]; 736 Cathcart Road, Blue
Bell, PA 19422 (US). RAZIER, Christine, M. [US/US];
1091 Edge Hill Road, Abington, PA 10991-4411 (US).
WORKS, Andrea [US/US]; 519 Forth Washington Ave,
Fort Washington, PA 19034 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TRICYCLIC DELTA OPIOID MODULATORS

(57) Abstract: The invention is directed to delta opioid receptor modulators. More specifically, the invention relates to tricyclic δ -opioid modulators. Pharmaceutical and veterinary compositions and methods of treating mild to severe pain and various diseases using compounds of the invention are also described.

WO 2005/003131 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/019911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/08 C07D409/04 C07D405/04 A61K31/4433 A61K31/4436
A61K31/353 A61K31/382

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages -	Relevant to claim No.
X	EP 1 321 169 A (BIOFRONTERA PHARMACEUTICALS AG) 25 June 2003 (2003-06-25) cited in the application page 15, paragraph 45 claim 1	1-129
X	EP 1 306 376 A (BIOFRONTERA PHARMACEUTICALS AG) 2 May 2003 (2003-05-02) cited in the application page 7, paragraph 30 claim 1	1-129
A	US 4 777 177 A (FISCHER HANSPETER ET AL) 11 October 1988 (1988-10-11) claim 1	1-129
	----- -/-- -----	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2004

Date of mailing of the international search report

09/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3015

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/019911

193
194

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/00376 A (NOVONORDISK AS) 7 January 1999 (1999-01-07) claim 1	1-129
A	FR 2 290 202 A (SMITHKLINE CORP) 4 June 1976 (1976-06-04) claim 1	1-129
A	EP 0 005 607 A (KEFALAS AS) 28 November 1979 (1979-11-28) claim 1	1-129
P,X	US 2003/166672 A1 (LUBBERT HERMANN ET AL) 4 September 2003 (2003-09-04) page 4, paragraph 35 claim 1	1-129

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/019911

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1321169	A	25-06-2003	EP 1321169 A1	25-06-2003
EP 1306376	A	02-05-2003	EP 1306376 A1	02-05-2003
			CA 2462416 A1	01-05-2003
			WO 03035646 A2	01-05-2003
			EP 1438307 A2	21-07-2004
US 4777177	A	11-10-1988	BR 8505222 A	29-07-1986
			EP 0179020 A2	23-04-1986
			JP 61106573 A	24-05-1986
WO 9900376	A	07-01-1999	AU 7907298 A	19-01-1999
			WO 9900376 A1	07-01-1999
			EP 0991633 A1	12-04-2000
			JP 2002515913 T	28-05-2002
			US 2002151539 A1	17-10-2002
			US 6054458 A	25-04-2000
			US 6391890 B1	21-05-2002
			ZA 9805449 A	19-01-1999
FR 2290202	A	04-06-1976	AU 498298 B2	01-03-1979
			AU 8624775 A	05-05-1977
			BE 835224 A1	04-05-1976
			CA 1055945 A1	05-06-1979
			CH 624403 A5	31-07-1981
			DE 2549841 A1	13-05-1976
			DK 495775 A ,B,	07-05-1976
			ES 442357 A1	01-04-1977
			FR 2290202 A1	04-06-1976
			HU 174639 B	28-02-1980
			IE 42137 B1	04-06-1980
			IL 48400 A	31-01-1979
			JP 1196644 C	21-03-1984
			JP 51070768 A	18-06-1976
			JP 58026754 B	04-06-1983
			LU 73714 A1	11-06-1976
			NL 7512974 A	10-05-1976
			NZ 179139 A	28-04-1978
			PH 12158 A	10-11-1978
			US 4086350 A	25-04-1978
			ZA 7506550 A	29-09-1976
EP 0005607	A	28-11-1979	AT 5141 T	15-11-1983
			AU 522926 B2	01-07-1982
			AU 4694179 A	15-11-1979
			CA 1127648 A1	13-07-1982
			DE 2966344 D1	01-12-1983
			DK 190179 A	13-11-1979
			EP 0005607 A1	28-11-1979
			ES 480468 A1	01-07-1980
			FI 791503 A	13-11-1979
			IE 48261 B1	14-11-1984
			JP 54154772 A	06-12-1979
			NO 791592 A ,B,	13-11-1979
			NZ 190373 A	15-12-1981
			US 4285956 A	25-08-1981
			US 4309429 A	05-01-1982
			US 4275209 A	23-06-1981

194
195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/019911

198
196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0005607	A	ZA 7902250 A	27-08-1980
US 2003166672	A1	04-09-2003	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

196
197

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/019911

International filing date (day/month/year)
22.06.2004

Priority date (day/month/year)
27.06.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D471/08, C07D409/04, C07D405/04, A61K31/4433, A61K31/4436, A61K31/053, A61K31/082

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523855 epmu d
Fax: +49 89 2399-4405

Authorized Officer

Sameem Bakhtary, M
Telephone No. +49 89 2399-8555



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/019911

197
198

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/019911

198
199

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/019911

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 35-45,,49-55,59-65,69-85,89-95,99-105

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 35-45,49-55,59-65,69-85,89-95,99-105 only with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/019911

266
201

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-129
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-129
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-34,46-48,56-58,66-68,86-88,96-98,106-129
	No: Claims	35-45,49-55,59-65,69-85,89-95,99-105

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and/or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 35,49-55,59-65,69-85,89-95,99-105 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-1 321 169 (BIOFRONTERA PHARMACEUTICALS AG) 25 June 2003 (2003-06-25)
- D2: EP-A-1 306 376 (BIOFRONTERA PHARMACEUTICALS AG) 2 May 2003 (2003-05-02)
- D3: US-A-4 777 177 (FISCHER HANSPETER ET AL) 11 October 1988 (1988-10-11)
- D4: WO 99/00376 A (NOVONORDISK AS) 7 January 1999 (1999-01-07)
- D5: FR-A-2 290 202 (SMITHKLINE CORP) 4 June 1976 (1976-06-04)
- D6: EP-A-0 005 607 (KEFALAS AS) 28 November 1979 (1979-11-28)
- D7: US 2003/166672 A1 (LUBBERT HERMANN ET AL) 4 September 2003

2. Novelty

- 2.1 None of the specific compounds disclosed in documents D1-D7 affects the novelty of the claimed subject matter, therefore the claimed subject matter of this application can be regarded as novel.
- 2.2 In case this application further proceeded in a european phase, we draw the attention of the Applicant to the fact that an overlap exists between the scope of D1 and D2 with the claimed scope of this application

262
203

3. Inventive step

The closest prior art to the claimed compounds of this application are D1 and D2.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to provide tricyclic compounds active as analgesics (see description page 34, lines 11-21).

The solution proposed in claims 1-129 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons.

Documents D1 and D2 teaches that their disclosed compounds have (see D1, page 15, paragr. 45; D2, page 7, paragr. 30) analgesic properties.

At least when Y = sulfur, the claimed compound of this application lack of inventive step in view of D1 and D2.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

1. In case this application is proceeded in a European phase, independent compound claims 1, 19, 25, 28, 29, 30, 107 and 124 which all refer to the same main structure should be made dependent or be amended accordingly (Rule 29 EPC).
2. For the assessment of the present claims 35, 49-55, 59-65, 69-85, 89-95, 99-105 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

RETIRO FOLIOS 203 Y 204
PARA TARJETERO.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ✓	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ✓	()	()
Descripción de la invención. ✓	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes. ✓	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

[Firma]
Enero 27 de 2006

206
205

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06-7559

Fecha: 27 de Enero de 2.006

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997

del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No 306 , obra el poder No
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V

domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado; Jramos

207
206

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCORAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

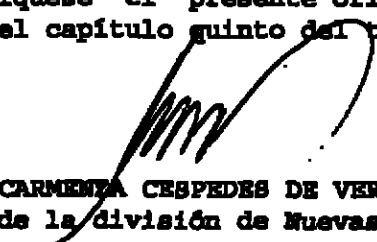
REFERENCIA	Radicación No.	06 7559
	Solicitud internacional	US2004/019911
	Fecha inicio fase nacional	27/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4316

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 ABR 2006
jramos