



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Industria y Comercio

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No.

3-64018

54. TÍTULO

MODULADORES δ -OPIOIDES TRICICLICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 451/04

A61K 31/46

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

A61P 25/04

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

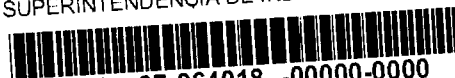
JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

301

73

SS



No. 07-064018- -00000-0000

Fecha: 2007-06-25 16:34:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 287

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I ☐ Capitulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.
Lugar de Constitución : Bélgica
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

PRESENTANTE
APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
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

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/046691 Fecha 21 de diciembre de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/069276 A2 Fecha 29 de junio de 2006

6 TITULO (54) MODULADORES δ-OPIOIDES TRICICLICOS.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 451/04 A61K 31/46 A61P 25/04

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

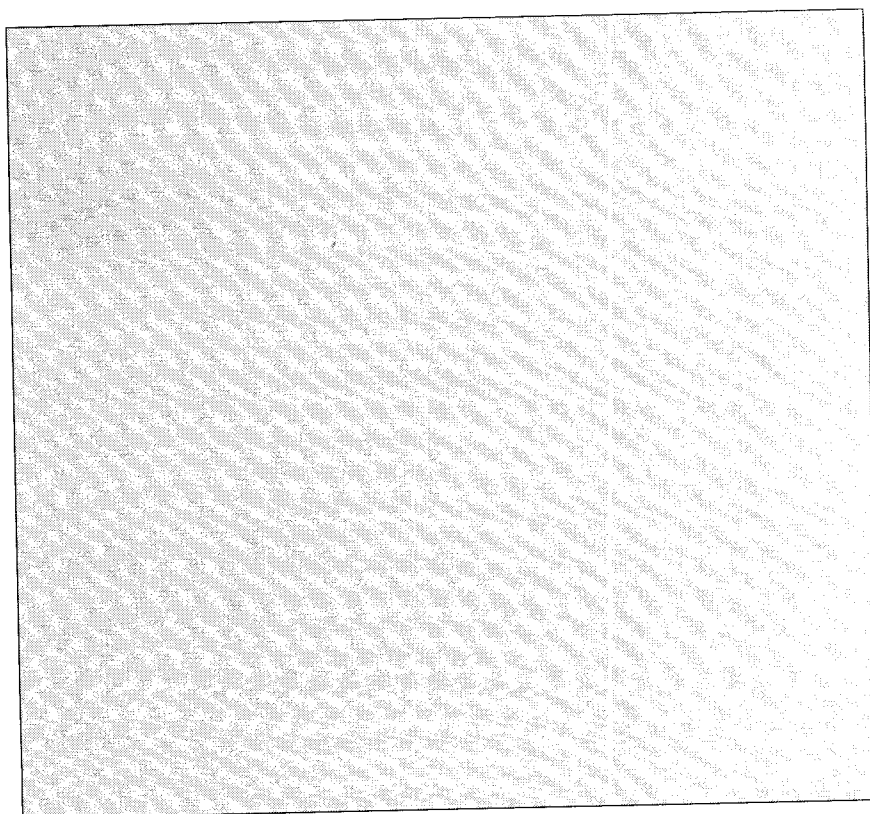
(32) Fecha
22 de diciembre de 2004

(31) Número de Solicitud
60/638,315

9 Comprobante de pago No. 07 - 47,966 Fecha 14 de junio de 2007

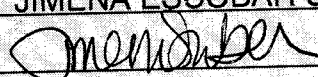
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ 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 deposito 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. * Excedente de palabras

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

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

As. 3073/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001766

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-064018- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 47,966
FECHA : JUNIO 14 DE 2007

Fecha: 2007-06-25 16:34:28 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 287

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	66415406	14/06/2007	2,892,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **COATS, Steven, J.**
(1029 Brayton Court, Quakertown, Pennsylvania 18951, Estados Unidos de América);
- 2.) **DAX, Scott, L.**
(3 Quail Drive, Landenberg, Pennsylvania 19350, Estados Unidos de América);
- 3.) **DECORTE, Bart**
(1590 Winding Road, Southampton, Pennsylvania 18966, Estados Unidos de América);
- 4.) **LIU, Li**
(271 Fox Chase Lane, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
- 5.) **MCDONNELL, Mark**
(1280 Sumneytown Pike, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 6.) **MCNALLY, James, J.**
(321 Heatherfield Drive, Souderton, Pennsylvania 18964, Estados Unidos de América).

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,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **MODULADORES δ -OPIOIDES**
TRICICLICOS".

Clase: C07D 451/04

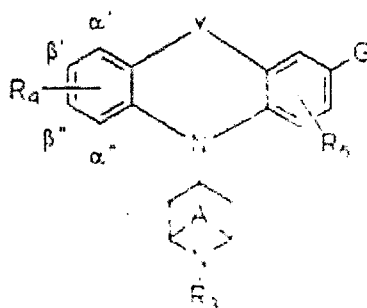
JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen.

T.P. 68.228

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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

**Fórmula (I)**

41B

P07/1099F

MODULADORES δ -OPIOIDES TRICICLICOS

REFERENCIA CRUZADA

- 5 Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud Provisional de E.U.A. No. de Serie 60/638,315, presentada el 22 de Diciembre de 2004, incorporada en la presente en su totalidad para referencia.

Declaración relacionada a la Investigación y Desarrollo

10 **Patrocindaos Federalmente**

La investigación y desarrollo de la invención descrita abajo no fue patrocinada federalmente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

- El término "opíáceo" ha sido usado para designar alcaloides farmacológicamente activos derivados del opio, por ejemplo, morfina, codeína y muchos congéneres semi sintéticos de la morfina. Después del aislamiento de compuestos de péptido con acciones similares a la morfina, el término opioide fue introducido para referirse genéricamente a todos los fármacos con acciones similares a la morfina. Entre los opioides están incluidos varios péptidos que exhiben actividad similar a la morfina, tales como endorfinas, encefalinas y dinorfinas. No obstante, algunas fuentes que usan el término
- 20

“opiáceo” en un sentido genérico, y en tal contexto, opiáceo y opioide son intercambiables. Adicionalmente, el término opioide ha sido usado para referirse a antagonistas de fármacos similares a la morfina así como para caracterizar receptores o sitios de unión que combinan con dichos agentes.

- 5 Los opioides son empleados generalmente como analgésicos, pero ellos pueden tener también muchos otros efectos farmacológicos. La morfina y los opioides relacionados producen ciertos de sus mejores efectos en los sistemas nervioso central y digestivo. Los efectos son diversos, incluyendo analgesia, somnolencia, cambios de humor, depresión respiratoria, mareos, vaguedad mental, disforia, prurito, presión incrementada en el tracto biliar, disminución de la motilidad gastrointestinal, náusea, vómito, y alteraciones de los sistemas endocrino y nervioso autonómico.
- 10

- Cuando se dan dosis terapéuticas de morfina a pacientes con dolor, ellos reportan que el dolor es menos intenso, menos molesto, o desaparece por completo. Adicionalmente a la experimentación de alivio o distrés, algunos pacientes experimentan euforia. No obstante, cuando la morfina se da en una dosis seleccionada de liberación de dolor a un individuo libre de dolor, la experiencia no siempre es placentera; es común la náusea y puede ocurrir también vómito. Puede originarse somnolencia, inestabilidad para concentrarse, dificultad en la mentación, apatía, disminución de la actividad física, reducción de la agudeza visual, y letargia.
- 15
- 20

 Dos diferentes clases de opioides moleculares pueden unirse a los receptores opioides: los péptidos opioides (por ejemplo, las encefalinas,

dinorfinas, y endorfinas) y los opiáceos alcaloides (por ejemplo, morfina, etorfina, diprenorfina y naloxona). En seguida de la demostración inicial de sitios de unión de opiáceos (Pert, C.B. y Snyder, S.H.; Science (1973) 179:1011-1014), los efectos diferenciales farmacológicos y fisiológicos de
 5 ambos los análogos péptidos opioides y opiáceos alcalinos han servido para delinear múltiples receptores opioides. De conformidad, se han descrito tres receptores opioides molecularmente y farmacológicamente distintos: delta, kappa y mu. Más aún, se cree que cada tipo tiene sub tipos (Wollemann, M., J Neurochem (1990) 54:1095-1101; Lord, J.A., et al., Nature (1977) 267:495-
 10 499).

Los tres tipos de estos receptores opioides parecen compartir los mismos mecanismos funcionales a un nivel celular. Por ejemplo, los receptores opioides causan la inhibición de la adenilato ciclasa, y la inhibición de liberación de neurotransmisor vía ambos la activación del canal de potasio
 15 y la inhibición de canales de Ca^{2+} (Evans, C. J., In: Biological Basis of Substance Abuse, S.G. Korenman & J.D. Barchas, eds., Oxford University Press (in press); North, A.R., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1990) 87:7025-29; Gross, R.A., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1990) 87:7025-29; Sharma, S.K., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1975) 72:3092-96) Aunque los
 20 mecanismos funcionales son los mismos, las manifestaciones de comportamiento de receptores selectivos de fármacos difieren en gran medida (Gilbert, P.E. & Martin, W. R., J Pharmacol Exp Ther (1976) 198:66-82). Tales

diferencias pueden ser atribuibles en parte a la ubicación anatómica de los diferentes receptores.

Los receptores delta tienen una distribución más discreta en donde la CNS mamaria que cualquiera de los receptores mu o kappa, con alta
5 concentración en el complejo amigdaloides, estriado, sustancia negra, bulbo olfatorio, tubérculos olfatorios, formación hipocámpica, y el córtex cerebral (Mansour, A., et al., Trends in Neurosci (1988) 11:308-14). El cerebelo de rata está notablemente desprovisto de receptores opioides incluyendo receptores opioides delta.

10 D. Delrome, E. Roberts y Z. Wei, World Patent WO/28275 (1998) describe diaril metilidenilpiperidinas que son analgésicos opioides, pero no describe ni sugiere los compuestos de la presente invención.

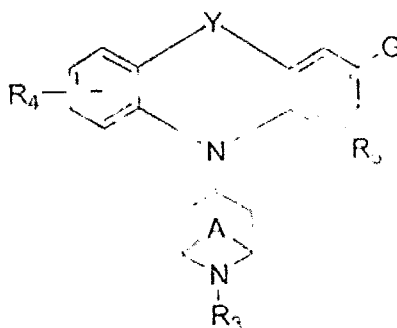
C. Kaiser, y otros (J. Med. Chem. 1974, Volumen 17, páginas 57-61) describe algunos derivados de piperidilideno de tioxantanos, xantanos,
15 dibenzocepinas y acridanos que son agentes neurolépticos. Esos autores, no obstante, no describen ni sugieren ya sea la estructura o la actividad de los compuestos de la presente invención.

La patente Británica GB No. 1128734 (1966) describe derivados de 6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepina que son agentes anticolinérgicos, anti
20 convulsivos, relajantes musculares, sedantes, diuréticos, y/o vasoactivos. Estos agentes, no obstante, difieren significativamente de los compuestos de la presente invención ambos estructuralmente y farmacológicamente.

Existe una necesidad continua de nuevos moduladores de receptor opioide delta como analgésicos. Existe una necesidad adicional para agonistas selectivos receptores de opioides delta como analgésicos que tengan efectos secundarios reducidos. Existe también una necesidad de antagonistas de receptor opioide delta como inmunodepresores, agentes antiinflamatorios, agentes para el tratamiento de condiciones neurológicas y psiquiátricas, agentes para el tratamiento de condiciones urológicas y reproductivas, medicamentos para abuso de drogas y alcohol, agentes para el tratamiento de gastritis y diarrea, agentes cardiovasculares y agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias, que tengan efectos secundarios reducidos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se dirige, entre otros, a compuestos de la Fórmula (I) y composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

En donde: G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, arilo de C_{6-10} , o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, furilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y piridinilo; en donde el arilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, hidroxialcanilo de C_{1-8} , carboxialcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, alcanil de C_{1-8} sulfonilamino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo, y alcanil de C_{1-6} oxicarbonilamino; R_1 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , y alquinilo de C_{2-8} ; R_2 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-8} ; alquenilo de C_{2-8} ; alquinilo de C_{2-8} ; arilo de C_{6-10} ; y cicloalcanilo de C_{1-8} ; en donde el alcanilo de C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} oxi, tioalcanil de C_{1-6} oxi, hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, y alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo.

₈)aminocarbonilo, alcanil de C₁₋₆oxicarbonilo, y ariloxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene arilo y cicloalcanilo de C₁₋₈ de R₂ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, alcanil de C₁₋₈oxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcanil de C₁₋₈tio, alcanil de C₁₋₈sulfonilo, y alcanil de C₁₋₈sulfonilamino; o R₁ y R₂ tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, hidroxilo, amino, alcanil de C₁₋₆amino, di(alcanil de C₁₋₆)amino, y halógeno; R₃ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₈, halo de 1-3alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, cicloalcanilo de C₃₋₈, cicloalcanilalcanilo de C₁₋₈, alcanil de C₁₋₈oxialcanilo de C₁₋₈, alcanil de C₁₋₈tioalcanilo de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, alcanil de C₁₋₈oxicarbonilo, halo₁₋₃alcanil de C₁₋₈carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidoilo, feniliminoalcanilo de C₁₋₈, fenilalcanilo de C₁₋₈, fenilalquenilo de C₁₋₈, fenilalquinilo de C₁₋₈, naftilalcanilo de C₁₋₈ y heteroarilalcanilo de C₁₋₈ en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo; en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están

opcionalmente sustituidos con uno tres sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de
 C_{2-8} , alcanil de C_{1-6} oxi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanilo de C_{1-6})amino,
 alcanil de C_{1-6} carbonilo, alcanil de C_{1-6} carboniloxi, alcanil de C_{1-}
 5 $_6$ carbonilamino, alcanil de C_{1-6} tio, alcanil de C_{1-6} sulfonilo, halógeno, hidroxí,
 ciano, fluoroalcanilo de C_{1-6} , tioureido, y fluoroalcanil de C_{1-6} oxi;
 alternativamente, cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente
 sustituidos con sustituyentes alcanilo o alcaniloxi unidos a átomos de carbono
 adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos un alcanilo cíclico
 10 fusionado o cicloheteroalcanilo seleccionado del grupo que consiste de -
 $(CH_2)_{3,5}$ -, $-O(CH_2)_{2-4}$ -, $-(CH_2)_{2-4}O$ -, y $-O(CH_2)_{1-3}O$ -; R_4 es de uno a tres
 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de
 hidrógeno; alcanilo de C_{1-6} ; alquenilo de C_{2-6} ; alquinilo de C_{2-6} ; arilalquinilo de
 C_{2-6} ; alcanil de C_{1-6} oxi; amino; alcanil de C_{1-6} amino; di(alcanil de C_{1-6})amino;
 15 arilamino de C_{6-10} en donde el arilo de C_{6-10} está opcionalmente sustituido con
 uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
 consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, e hidroxí; formilamino;
 piridinilamino; alcanil de C_{1-6} carbonilo; alcanil de C_{1-6} carboniloxi; alcanil de C_{1-}
 $_6$ oxicarbonilo; aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo; di(alcanil de C_{1-}
 20 $_6$)aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} carbonilamino; alcanil de C_{1-6} tio; alcanil de
 C_{1-6} sulfonilo; halógeno; hidroxí; 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; tienilo; fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando R_4 es dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes juntos forman una sola
 5 porción fusionada; en donde la porción fusionada es $-(CH_2)_{3-5}$, $-O(CH_2)_{2-4}$, $-(CH_2)_{2-4}O$, $-O(CH_2)_{1-3}O$, o $-S-C(NH_2)=N$ -; R_5 es uno de dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{1-6} , alcanil de $C_{1-6}O$ xi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} carbonilo, alcanil de C_{1-6} carboniloxi, alcanil de C_{1-6} oxicarbonilo, alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo, alcanil
 10 de C_{1-6} carboniloamino, alcanil de C_{1-6} tio, alcanil de C_{1-6} sulfonilo, halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo de C_{1-6} y fluoroalcanil de $C_{1-6}O$ xi; A es $-(CH_2)_m$, en donde m es 2 o 3; Y es O o S; Z es O, S, NH, N(alcanilo de C_1-C_6), N(OH), N(Oalcanilo de C_1-C_6), o N(fenilo); y enantiómeros, diastómeros, tautómeros,
 15 solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también está dirigida a, entre otras, composiciones veterinarias y farmacéuticas que contienen compuestos de Fórmula (I) en donde las composiciones se usan para tratar dolor de suave a severo en animales de sangre caliente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en la presente, los siguientes términos subrayados pretenden tener los siguientes significados:

- 5 "C_{a-b}" (en donde a y b son enteros) se refiere 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, de cadena lineal, ramificada o cíclica, saturado o insaturado derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino padre. Grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilos tales como as etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, 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-ilo-1-ilo, prop-2-ilo-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, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-ilo-1-ilo, but-1-ilo-3-ilo, but-3-ilo-1-ilo, etc.; y similares. En donde se proponen niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura "alcanilo", "alquenilo" y/o "alquinilo", como se define posteriormente. En modalidades preferidas, los grupos alquilo son alquilo de C₁-C₆, con (C₁-C₃) siendo particularmente preferido.

20

"Alcanilo:" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o cíclica, saturado derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano padre. Grupos alcanilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tales como

5 propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilo-propan-1-ilo, 2-metilo-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares. En modalidades preferidas, los grupos alcanilo son alcanilo de C₁₋₈, con C₁₋₃ siendo particularmente preferido.

"Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de

10 cadena lineal o cíclica, insaturado que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la remoción de un hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno padre. El radical puede estar ya sea en la conformación cis o trans alrededor del doble enlace. Grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo,

15 prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilo-prop-1-en-1-ilo, but-2-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.

20 "Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o cíclica, insaturado que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la remoción de un hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino padre. Grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se

limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-ilo-1-ilo, prop-2-ilo-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-ilo-1-ilo, but-1-ilo-3-ilo, but-3-ilo-1-ilo, etc.; y similares.

"Heteroalquilo" y Heteroalcanilo se refieren a radicales alquilo o alcanilo, respectivamente, en los cuales uno o más átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de hidrógeno necesariamente asociados) son reemplazados independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos (incluyendo cualquier hidrógeno necesario u otros átomos). Heteroátoms típicos para reemplazar el átomo(s) de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Heteroátoms preferidos son O, N y S. Entonces, los radicales heteroalcanilo pueden contener uno o más de los mismos o diferentes grupos heteroatómicos, incluyendo, a manera de ejemplo y no de limitación, epoxi (-O-), epidioxi (-O-O-), tioéter (-S-), epiditio (-SS-), epoxitio (-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 (-F-), λ^4 -sulfano (-SH₂-), sulfonilo (-S(O)₂-), y similares, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆.

"Sistema de Anillo Aromático Padre" se refiere a un sistema de anillo insaturado cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrón π conjugado. Específicamente incluidos dentro de la definición de "sistema de anillo aromático padre" están sistemas de anillo fusionados en los cuales uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, indano, indene, fenaleno, etc. Sistemas de anillo

aromático padre típicos incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluorene, 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.

"Ariilo:" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático padre. Grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados del 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, pirene, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, y similares. En modalidades preferidas, el grupo ariilo es ariilo de (C₅₋₂₀), con (C₅₋₁₀) siendo particularmente preferido. Grupos ariilo particularmente preferidos son los grupos fenilo y naftilo.

"Ariilaquilo:" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal, se reemplaza con un radical ariilo. Grupos ariilaquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 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. En donde se proponen porciones alquilo específicas, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilaquenilo y/o arilalquinilo. [En modalidades preferidas, el grupo arilalquilo es arilalquilo de (C_{6-26}), por ejemplo la porción alcanilo, alquenilo o alquilo del grupo arilalquilo es (C_{1-6}) y la porción arilo es (C_{5-20}). En modalidades particularmente preferidas el grupo arilalquilo es (C_{6-13}), por ejemplo, el grupo alcanilo, alquenilo o alquilo del grupo arilalquilo es (C_{1-3}) y la porción arilo es (C_{5-10}). Grupos arilalquilo aún más preferidos son fenilalcanilos.

10 "Alcaniloxi:" se refiere a un radical alcohol hidrocarburo monovalente, de cadena lineal, ramificada o cíclica, saturado, derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno del oxígeno del hidróxido del alcohol. Grupos alcaniloxi típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos metaniloxi; etaniloxi; propaniloxi tales como propan-1 -iloxi ($CH_3CH_2CH_2O-$), propan-2-iloxi ((CH_3)₂CHO-), ciclopropan-1 -iloxi, etc.; grupos butaniloxi tales como butan-1 -iloxi, butan-2-iloxi, 2-metilo-propan-1 -iloxi, 2-metilo-propan-2-iloxi, ciclobutan-1 -iloxi, etc.; y similares. En modalidades preferidas los grupos alcaniloxi son grupos alcaniloxi con (C_{1-8}), siendo particularmente preferidos con con (C_{1-3}) .

20 "Sistema de Anillo Heteroaromático Padre" se refiere un sistema de anillo aromático padre en el cual un átomo de carbono es reemplazado con un heteroátomo. Los heteroátomos para reemplazar los átomos de carbono incluyen N, O, y S. Específicamente incluidos dentro de la definición de "Sistema de Anillo Heteroaromático Padre" están los sistemas de anillo

fusionados en los cuales uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, arsindolo, cromano, cromeno, indolo, indolino, xanteno, etc. Sistemas de anillo heteroaromático padre típicos incluyen, pero no se limitan a, carbazol, imidazol, indazol, indol, 5 indolino, indolizino, isoindolo, isoindolino, isoquinolino, isotiazolo, isoxazol, naftiridino, oxadiazol, oxazol, purino, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolo, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares.

"Heteroarilo:" se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático padre. Grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados del carbazol, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, purina, pirano, pirazina, 15 pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolo, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares. En modalidades preferidas, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros, con heteroarilos de 5-10 miembros siendo particularmente preferidos.

20 "Cicloheteroalquilo:" se refiere a un radical alquilo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, en el cual se ha reemplazado un átomo de carbono con N, O o S. En ciertas modalidades específicas el cicloheteroalquilo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados

independientemente de N, O o S. Porciones cicloheteroalquilo típicas incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de imidazolidino, morfolino, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, y similares. En modalidades preferidas, el cicloheteroalquilo es un cicloheteroalquilo de 3-6 miembros.

"Cicloheteroalcanilo:" se refiere a un radical alcanilo monocíclico o bicíclico, saturado en los cuales un átomo de carbono se reemplaza con N, O o S. En ciertas modalidades específicas el cicloheteroalcanilo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. Porciones de cicloheteroalcanilo típicas incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de imidazolidino, morfolino, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, y similares. En modalidades preferidas, el cicloheteroalcanilo es un cicloheteroalcanilo de 3-6 miembros.

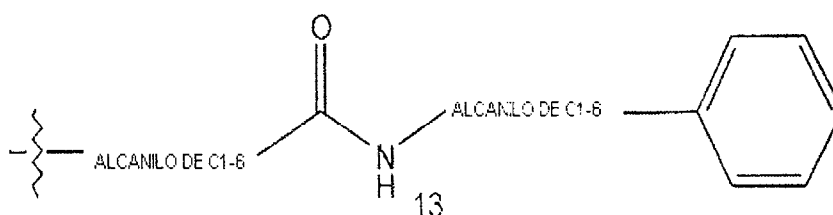
"Cicloheteroalquenilo:" se refiere a un radical alquenilo monocíclico o bicíclico, saturado, en el cual se ha reemplazado un átomo de carbono con N, O o S. En ciertas modalidades específicas, el cicloheteroalquenilo puede contener hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S. Porciones de cicloheteroalquenilo típicas incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de imidazolino, pirazolina, pirrolina, indolino, pirano, y similares. En modalidades preferidas, el cicloheteroalcanilo es un cicloheteroalcanilo de 3-6 miembros.

"Sustituido:" se refiere a un radical en el cual uno o más átomos de hidrógeno son cada uno reemplazados independientemente con el mismo o diferente sustituyente(s). Sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -O-OR, -SR, -S⁻, =S, -NRR, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHOH, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -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 halógeno (preferiblemente -F, -Cl or -Br) y cada R es independientemente -H, alquilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, alquilideno, alquilidino, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heteroaril-heteroalquilo, como se definieron aquí. Sustituyentes preferidos incluyen hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₈oxi, alcaniloxi fluorado, alquilo fluorado, alquil de C₁₋₈tio, cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalcanilo de C₃₋₈oxi, nitro, amino, alquil de C₁₋₈amino, dialquil de C₁₋₈amino, cicloalquil de C₃₋₈amino, ciano, carboxi, alcanilo de C₁₋₇oxycarbonilo, alquil de C₁₋₇carboniloxi, formilo, carbamoilo, fenilo, aroilo, carbamoilo, amidino, (alquil de C₁₋₈amino)carbonilo, (arilamino)carbonilo y arilo(alquilo de C₁₋₈)carbonilo.

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes son posibles, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

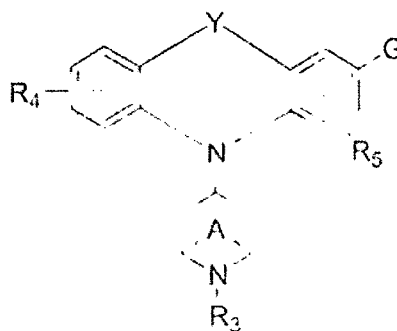
A través de esta descripción, la porción terminal de la cadena secundaria designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Entonces, por ejemplo, un sustituyente “fenilalcanil de C₁₋₆ aminocarbonilalquil de C₁₋₆” se refiere a un grupo de

5 fórmula:



10

La presente invención se dirige, entre otros, a compuestos de la Fórmula (I) y composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I):



15

Fórmula (I)

20

En dónde: G es -C(Z)N(R₁)R₂, arilo de C₆₋₁₀, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, furilo, indazolilo, indolilo, indolinilo,

isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y piridinilo; en donde el arilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcaniloxi de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , carboxialcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tio, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, alcanil de C_{1-8} sulfonilamino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo, y alcanil de C_{1-6} oxycarbonilamino; R_1 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , y alquinilo de C_{2-8} ; R_2 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-8} ; alquenilo de C_{2-8} ; alquinilo de C_{2-8} ; arilo de C_{6-10} ; y cicloalcanilo de C_{1-8} ; en donde el alcanilo de C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} oxi, tioalcanil de C_{1-6} oxi, hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, alcanil de C_{1-6} oxycarbonilo, y ariloxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene arilo y cicloalcanilo de C_{1-8} de R_2 están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} ,

alquinilo de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, y alcanil de C_{1-8} sulfonilamino; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente

5 sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , hidroxilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, y halógeno; R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , halo de $1-3$ alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} ,

10 cicloalcanilo de C_{3-8} , cicloalcanilalcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxicarbonilo, halo $1-3$ alcanil de C_{1-8} carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidoilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , fenilalquenilo de C_{1-8} , fenilalquinilo de C_{1-8} , naftilalcanilo de C_{1-8} y heteroarilalcanilo de C_{1-8}

15 en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo; en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están

20 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanilo de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} carbonilo, alcanil de C_{1-6} carboniloxi, alcanil de C_{1-6}

₆carbonilamino, alcanil de C₁₋₆tio, alcanil de C₁₋₆sulfonilo, halógeno, hidroxi, ciano, fluoroalcanilo de C₁₋₆, tioureido, y fluoroalcanil de C₁₋₆oxi; alternativamente, cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con sustituyentes alcanilo o alcaniloxi unidos a átomos de carbono

5 adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos un alcanilo cíclico fusionado o cicloheteroalcanilo seleccionado del grupo que consiste de - (CH₂)_{3.5}- , -O(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄O-, y -O(CH₂)₁₋₃O-; R₄ es de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de

10 hidrógeno; alcanilo de C₁₋₆; alquenilo de C₂₋₆; alquinilo de C₂₋₆; arilalquinilo de C₂₋₆; alcanil de C₁₋₆oxi; amino; alcanil de C₁₋₆amino; di(alcanil de C₁₋₆)amino; arilamino de C₆₋₁₀ en donde el arilo de C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

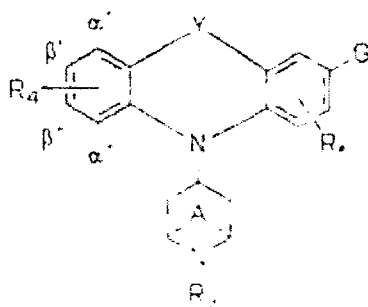
consiste de alcanilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halógeno, e hidroxi; formiloamino; piridiniloamino; alcanil de C₁₋₆carbonilo; alcanil de C₁₋₆carboniloxi; alcanil de

15 C₁₋₆oxicarbonilo; aminocarbonilo; alcanil de C₁₋₆aminocarbonilo; di(alcanil de C₁₋₆)aminocarbonilo; alcanil de C₁₋₆carbonilamino; alcanil de C₁₋₆tio; alcanil de C₁₋₆sulfonilo; halógeno; hidroxi; ciano; hidroxicarbonilo; arilo de C₆₋₁₀; cromanilo; cromenilo; furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; naftiridinilo; oxazolilo;

20 pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinazolinilo; quinolinilo; quinolizinilo; quinoxalinilo; tetrazolilo; tiazolilo; tienilo; fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando R₄ es dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes juntos forman una sola

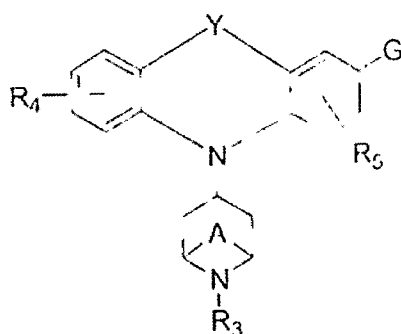
porción fusionada; en donde la porción fusionada es $-(CH_2)_{3-5}$, $-O(CH_2)_{2-4}$, $-(CH_2)_{2-4}O-$, $-O(CH_2)_{1-3}O-$, o $-S-C(NH_2)=N-$; R_5 es uno de dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} carbonilo, alcanil de C_{1-6} carboniloxi, alcanil de C_{1-6} oxicarbonilo, alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo, alcanil de C_{1-6} carbonilamino, alcanil de C_{1-6} tio, alcanil de C_{1-6} sulfonilo, halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo de C_{1-6} y fluoroalcanil de C_{1-6} oxi; A es $-(CH_2)_m-$, en donde m es 2 o 3; Y es O o S; Z es O, S, NH, N(alcanilo de C_1-C_6), N(OH), N(Oalcanilo de C_1-C_6), o N(fenilo); y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad de la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I) en donde la estructura se numera como se define en la presente y los sustituyentes son como se definen en la presente:



Fórmula (I)

La presente invención se dirige, entre otros, a los usos como analgésicos y anti piréticos de las composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I).



Fórmula (I)

En dónde: G es -C(Z)N(R₁)R₂, arilo de C₆₋₁₀, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, furilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y piridinilo; en donde el arilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, alcaniloxi de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, carboxialcanilo de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₈carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tio, amino, alcanil de C₁₋₆amino, di(alcanil de C₁₋₆)amino, alcanil de C₁₋₈tio, alcanil de C₁₋₈ sulfonilo, alcanil de C₁₋₈sulfonilamino, aminocarbonilo,

15

20

aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, alcanil de C₁₋₈aminocarbonilo, di(alcanilo de C₁₋₈)aminocarbonilo, y alcanil de C₁₋₆oxicarbonilamino; R₁ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, y alquinilo de C₂₋₈;

5 R₂ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C₁₋₈; alquenilo de C₂₋₈; alquinilo de C₂₋₈; arilo de C₆₋₁₀; y cicloalcanilo de C₁₋₈; en donde el alcanilo de C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C₁₋₆amino, di(alcanil de C₁₋₆)amino, alcanil de C₁₋₆oxi, tioalcanil de C₁₋₆oxi, hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, aminocarbonilo, alcanil de C₁₋₈aminocarbonilo, di(alcanil de C₁₋₈)aminocarbonilo, alcanil de C₁₋₆oxicarbonilo, y ariloxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene arilo y cicloalcanilo de C₁₋₈ de R₂ están

10 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquinilo de C₂₋₈, alcanil de C₁₋₈oxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcanil de C₁₋₈tio, alcanil de C₁₋₈sulfonilo, y alcanil de C₁₋₈sulfoniloamino; o R₁ y R₂ tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente

15 sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, hidroxilo, amino, alcanil de C₁₋₆amino, di(alcanil de C₁₋₆)amino, y halógeno; R₃ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de

20

C_{1-8} , halo de $1-3$ alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} ,
 cicloalcanilo de C_{3-8} , cicloalcanilalcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxialcanilo de
 C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-}
 8 oxicarbonilo, halo $1-3$ alcanil de C_{1-8} carbonilo, formilo, tioformilo,
 5 carbamimidoilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , fenilalquenilo
 de C_{1-8} , fenilalquinilo de C_{1-8} , naftilalcanilo de C_{1-8} y heteroarilalcanilo de C_{1-8}
 en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de
 benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indazolilo, indolilo,
 indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo,
 10 pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
 tetrazolilo, tiazolilo; en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están
 opcionalmente sustituidos con uno tres sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de
 C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanilo de C_{1-6})amino,
 15 alcanil de C_{1-6} carbonilo, alcanil de C_{1-6} carboniloxi, alcanil de C_{1-}
 6 carbonilamino, alcanil de C_{1-6} tio, alcanil de C_{1-6} sulfonilo, halógeno, hidroxil,
 ciano, fluoroalcanilo de C_{1-6} , tioureido, y fluoroalcanil de C_{1-6} oxi;
 alternatively, cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente
 sustituidos con sustituyentes alcanilo o alcaniloxi unidos a átomos de carbono
 20 adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos un alcanilo cíclico
 fusionado o cicloheteroalcanilo seleccionado del grupo que consiste de -
 $(CH_2)_{3,5}$ -, $-O(CH_2)_{2,4}-$, $-(CH_2)_{2,4}O-$, y $-O(CH_2)_{1,3}O-$; R_4 es de uno a tres
 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de

hidrógeno; alcanilo de C_{1-6} ; alqueno de C_{2-6} ; alquino de C_{2-6} ; arilalquino de C_{2-6} ; alcanil de C_{1-6} oxi; amino; alcanil de C_{1-6} amino; di(alcanil de C_{1-6})amino; arilamino de C_{6-10} en donde el arilo de C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

5 consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, e hidroxil; formilamino; piridinilamino; alcanil de C_{1-6} carbonilo; alcanil de C_{1-6} carboniloxi; alcanil de C_{1-6} oxycarbonilo; aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo; di(alcanil de C_{1-6})aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} carbonilamino; alcanil de C_{1-6} tio; alcanil de C_{1-6} sulfonilo; halógeno; hidroxil; ciano; hidroxycarbonilo; arilo de C_{6-10} ;

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; tienilo; fluoroalcanilo y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando R_4 es dos sustituyentes unidos a

15 átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes juntos forman una sola porción fusionada; en donde la porción fusionada es $-(CH_2)_{3-5}$, $-O(CH_2)_{2-4}$, $-(CH_2)_{2-4}O$, $-O(CH_2)_{1-3}O$, o $-S-C(NH_2)=N$; R_5 es uno de dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,

20 alcanilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} carbonilo, alcanil de C_{1-6} carboniloxi, alcanil de C_{1-6} oxycarbonilo, alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo, alcanil de C_{1-6} carbonilamino, alcanil de C_{1-6} tio, alcanil de C_{1-6} sulfonilo, halógeno, hidroxil, ciano, fluoroalcanilo de C_{1-6} y fluoroalcanil de C_{1-6} oxi; A es $-(CH_2)_m$,

en donde m es 2 o 3; Y es O o S; Z es O, S, NH, N(alcanilo de C₁-C₆), N(OH), N(Oalcanilo de C₁-C₆), o N(fenilo); y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Modalidades de la presente invención incluyen compuestos de la

5 Fórmula (I) en donde, preferiblemente: (a) G es -C(Z)N(R₁)R₂, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los

10 heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, alcaniloxi de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, carboxialcanilo de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₈carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, amino, alcanil de C₁₋₆amino, di(alcanil de C₁₋₆)amino, alcanil de C₁₋₈tio,

15 aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C₁₋₈aminocarbonilo, di(alcanilo de C₁₋₈)aminocarbonilo, y alcanil de C₁₋₆oxicarbonilamino; (b) G es -C(Z)N(R₁)R₂, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo,

20 isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G (descritos en la presente) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₄, alcaniloxi de C₁₋₄, hidroxialcanilo de C₁₋₄, carboxialcanilo de C₁₋₄, alcanilo de

C_{1-4} carbonilamino, hidroxí, ciano, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, y di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo; (c) G es -
 5 imidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, tienilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G (descritos en la presente) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , alcanilo
 10 de C_{1-4} carbonilamino, hidroxí, ciano, oxo, tioxo, y aminocarbonilo; (d) R_1 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C_{1-4} ; (e) R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, y propilo; (f) R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, o etilo; (g) R_2 se selecciona del grupo que consiste de
 15 hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; fenilo; y cicloalcanilo de C_{1-6} ; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxí, fluoro, cloro, ciano, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil
 20 de C_{1-8})aminocarbonilo, y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo y cicloalcanilo de C_{1-6} de R_2 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, trifluorometilo, fenilo, fluoro,

hidroxi, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, y alcanil de C_{1-8} sulfonilamino; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

5 consiste de alcanilo de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , hidroxi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, y fluoro; (h) R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; fenilo, y cicloalcanilo de C_{1-6} ; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de

10 fenilo, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxi, fluoro, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, hidroxi, y

15 alcanil de C_{1-6} tio; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , e hidroxi; (i) R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; y fenilo; en donde el alcanilo de

20 C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes indepentientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxi, fluoro, y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituido con uno a tres

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro e hidroxio; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo en donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con

5 un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} e hidroxio; (j) R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , y

10 heteroariloalcanilo de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, en donde el fenilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno tres sustituyentes seleccionados

15 independientemente del grupo que consiste de alcanil de C_{1-8} oxi, e hidroxio; u opcionalmente cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos una porción única fusionada; en donde la porción se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}O-$; (k) R_3 se selecciona de hidrógeno,

20 metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, metiltioetilo, metoxietilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo, y heteroariloalcanilo de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, tetrazolilo; en donde el fenilo, en cualquier sustituyente que contenga fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; (l) R_3 es hidrógeno, metilo, alilo o heteroarilmetilo en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, y

5 tienilo; R_4 es de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-6} ; alcanil de C_{1-6} oxi; amino; arilamino de C_{6-10} en donde el arilo de C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, e hidroxil;

10 formilamino; piridinilamino; aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} carbonilamino; halógeno; hidroxil; 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;

15 quinolizínilo; quinoxalinilo; tiazolilo; y tienilo; (n) R_4 es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; alcanil de C_{1-4} oxi; halógeno, fenilo, furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo;

20 pirimidinilo; pirrolilo; quinolinilo; tetrazolilo, tiazolilo; tienilo; e hidroxil; (o) R_4 es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; metilo, metoxi, bromo, fluoro, α' o β' -fenilo, α' o β' -piridinilo, α' o β' -furanilo, e hidroxil; (p) R_5 es de uno a dos sustituyentes

independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno; (q) R_5 es hidrógeno; (r) A es $-(CH_2)_{2-3}$; (s) A es $-(CH_2)_2$; (t) Y es O o S; (u) Z es O, NH, N(alcanilo de C_{1-C_6}), N(OH), N(Oalcanilo de C_{1-C_6}), o N(fenilo); (v) Z es O, NH, o N(OH); (w) Z es O o NH; (aa) G is $-C(Z)N(R_1)R_2$,
5 fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, quinolinilo, tienilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, hidroxialcanilo de C_{1-8} , carboxialcanilo de
10 C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, y alcanil de C_{1-6} oxicarbonilamino; (bb) G is $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de tetrazolilo,
15 oxadiazolilo, furilo, quinolinilo, tienilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxialcanilo de C_{1-4} , alcanil de C_{1-4} carbonilamino, hidroxilo, ciano, oxo, tioxo, y aminocarbonilo; (cc) G is -
20 $C(Z)N(R_1)R_2$; tetrazolilo; piridinilo; oxadiazolilo opcionalmente sustituido con oxo; o fenilo opcionalmente sustituido con alcanil de C_{1-8} carbonilamino; (dd) G $-C(Z)N(R_1)R_2$, 1H-tetrazol-4-ilo, 4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 2-metilcarbonilaminofenilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo; (dd) R_2 se selecciona del

grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo de C_{1-4} ; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con fenilo; o R_1 y R_2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un pirrolidinilo en donde dicho pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo; (ee) R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, y fenetilo; o R_1 y R_2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidin-1-ilo, 3-hidoxipirrolidin-1-ilo o 3-(S)- hidoxipirrolidin-1-ilo; (ff) R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alqueno de C_{2-8} , alquino de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} , oxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} , tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , y heteroarilalcanilo de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, isoquinolinilo, tetrazolilo; en donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanil de C_{1-6} oxo e hidroxilo; u opcionalmente, cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con dos sustituyentes unidos átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes forman juntos una única porción fusionada; en donde la porción se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}O-$; (gg) R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metilbutenilo, propenilo, bencilo, fenetilo, y heteroarilalcanilo de C_{1-8} , en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo,

y tiazolilo; (hh) R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, 3-metil- 2-butenilo, 2-propenilo, bencilo, 2-fenetilo, piridin-2-ilometilo, fur-3-ilometilo, tiofen-2-ilometilo, 1 H-imidazol-2-ilometilo, y tiazol-2- ilmetilo; (ii) R_4 es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 5 consiste de hidrógeno, metilo, fenilo, bromo, fluoro, aminocarbonilo, cloro e hidroxilo; (jj) R_4 is uno a dos sustituyentes independientemente seleccioandos del grupo que consiste de hidrógeno, α' -hidroxilo y α' -metoxilo; (kk) R_4 está sustituido o no sustituido en la posición α ; (ll) R_4 es hidrógeno y Y es O; (mm) R_4 es α' -hidroxilo y Y es O; (nn) R_4 es hidrógeno e Y es S; (oo) R_4 es α' -hidroxilo
 10 e Y es S; y combinaciones de (a) a (oo) anteriores.

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

G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, 15 tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} ,
 20 hidroxialcanilo de C_{1-8} , carboxialcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo, y alcanil de C_{1-8}

₆oxycarbonilamino; R_1 es hidrógeno o alcanilo de C_{1-4} ; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; fenilo; y cicloalcanilo de C_{1-6} ; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes indepentientemente seleccionados del

5 grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxí, fluoro, cloro, ciano, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, y fenoxi; y en donde los sustituyentes fenilo y cicloalcanilo de C_{1-6} de R_2 están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados

10 del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, trifluorometilo, fenilo, fluoro, hidroxí, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, y alcanil de C_{1-8} sulfonilamino; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

15 consiste de alcanilo de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , hidroxí, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, y fluoro; 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} , alcanil de C_{1-8} oxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , y heteroariloalcanilo de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo

20 que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo; en donde el fenilo y heteroarilo

están opcionalmente sustituidos con uno tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanil de C_{1-6} oxi, e hidroxil, u opcionalmente, cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos

5 sustituyentes pueden formar juntos una única porción fusionada; en donde la porción se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}O-$; R_4 es de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-6} ; alcanil de C_{1-6} oxi; arilamino de C_{6-10} en donde el arilo de C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes

10 independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, e hidroxil; formilamino; piridinilamino; aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} carboniloamino; halógeno; hidroxil; arilo de C_{6-10} ; cromanilo; cromenilo; furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo;

15 naftiridinilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinazolinilo; quinolinilo; quinolizínilo; quinoxalinilo; tetrazolilo; tiazolilo y tienilo; R_5 es uno de dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno; A es $-CH_2CH_2-$; Y es O o S; Z es O, NH, N(alcanilo de C_{1-6}), N(OH), N(Oalcanilo de C_{1-6}), o N(fenilo); y

20 enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula (I) en donde: G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado

del grupo que consiste de imidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G (aquí descritos) están opcionalmente sustituidos con uno a

5 tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , carboxialcanilo de C_{1-4} , alcanilo de C_{1-4} carbonilamino, hidroxilo, ciano, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo; alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, y di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo; R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

10 metilo, etilo, y propilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; fenilo y cicloalcanilo de C_{1-6} ; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, alcanil de

15 C_{1-4} oxi, hidroxilo, fluoro, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, hidroxilo, y alcanil de C_{1-8} tio; o R_1 y R_2

20 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo, en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} , e hidroxilo; R_3 se selecciona del grupo que consiste

de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, metiltioetilo, metoxietilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo, y heteroariloalcanilo de C_{1-8} , en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, en donde el fenilo en cualquier sustituyente que contiene fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; R_4 es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; alcanilo de C_{1-4} oxi; halógeno, fenilo; furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinolinilo; tetrazolilo; tiazolilo; tienilo; e hidroxilo; R_5 es hidrógeno; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; Z es O, NH, o N(OH); y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) en donde: G se selecciona de $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, tienilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , alcanilo de C_{1-4} carbonilamino, hidroxilo, ciano, oxo, tioxo, y aminocarbonilo; R_1 es hidrógeno,

metilo, o etilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} y fenilo, en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxilo, fluoro, y fenoxi; y en donde

5 cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidroxilo; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo, en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está

10 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} , e hidroxilo; R_3 es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo, en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, y tienilo; R_4 es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste

15 de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; alcanil de C_{1-4} oxi; halógeno; fenilo; furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinolinilo; tetrazolilo; tiazolilo; tienilo; e hidroxilo; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; Z es O, o NH, y enantiómeros, diastómeros, tautómeros,

20 solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a compuestos de la Fórmula (I) en donde: G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de tetrazolilo, oxadiazolilo,

furilo, quinolinilo, tienilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, alcaniloxi de C₁₋₈, hidroxialcanilo de C₁₋₈, carboxi alcanilo de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₈carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, tio, amino, alcanil de C₁₋₆amino, di(alcanil de C₁₋₆)amino, alcanil de C₁₋₈tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C₁₋₈aminocarbonilo, y di(alcanilo de C₁₋₈)aminocarbonilo y alcanil de C₁₋₈oxicarbonilamino; R₁ es alcanilo de C₁₋₄ o hidrógeno; R₂ es hidrógeno o alcanilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo o R₁ y R₂ tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; Z es NH u oxígeno; R₃ es piridinilalcanilo de C₁₋₈, furilalcanilo de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₄, hidrógeno, alqueno de C₂₋₈, tienilo alcanilo de C₁₋₈, imidazolilo alcanilo de C₁₋₈, fenilo alcanilo de C₁₋₈, o tiazolilo alcanilo de C₁₋₈; R₄ es hidrógeno; alcanilo de C₁₋₆; alcanil de C₁₋₆oxi; hidroxilo, halógeno, aminocarbonilo o fenilo; R₅ es hidrógeno; A es CH₂CH₂; Y es O o S; Z es O, o NH; y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a compuestos de la Fórmula (I) en donde: G es -C(Z)N(R₁)R₂, tetrazolilo, oxadiazolilo opcionalmente sustituido con oxo, fenilo opcionalmente sustituido con alcanil de C₁₋₈carbonilamino, o piridinilo; R₁ es alcanilo de C₁₋₄ o hidrógeno; R₂ es hidrógeno o alcanilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo; o R₁ y R₂ tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un

anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; Z es NH u oxígeno; R₃ es piridinilalcanilo de C₁₋₈, furilalcanilo de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₈, hidrógeno, alquenilo de C₂₋₈, tienilo alcanilo de C₁₋₈, imidazolilo alcanilo de C₁₋₈, fenilo alcanilo de C₁₋₈, o tiazolilo alcanilo de C₁₋₈; R₄ es hidrógeno; α'-hidroxilo o α'-metoxi; R₅ es hidrógeno; A es CH₂CH₂; Y es O o S; Z es O, o NH; y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a compuestos de la Fórmula (I) en donde: G es -C(Z)N(R₁)R₂, 1H-tetrazol-4-ilo, 4H[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 2-metilcarbonilaminofenilo, 3-furilo, quinolin-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo; R₁ es hidrógeno, etilo o metilo; R₂ es metilo, etilo, fenetilo o hidrógeno; o R₁ y R₂ tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, o 3-(S)-hidroxipirrolidin-1-ilo; Z es NH u oxígeno; R₃ es piridin-2-ilmetilo, fur-3-ilmetilo, metilo, hidrógeno, 3-metil-2-butenilo, tiofeno-2-ilmetilo, 2-propenilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 2-fenetilo, tiazol-2-ilmetilo, bencilo, o alilo; R₄ es hidrógeno; α'-metilo, α'-fenilo; β''-bromo, β''-fluoro, α'-aminocarbonilo, α'-cloro, α'-metoxi, o α'-hidroxilo; R₅ es hidrógeno; A es CH₂CH₂; Y es O o S; Z es O, o NH; y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a compuestos de la Fórmula (I) en donde: G es -C(Z)N(R₁)R₂, 1H-tetrazol-4-ilo, 4H[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 2-metilcarbonilaminofenilo, piridin-3-ilo o

piridin-4-ilo; R_1 es hidrógeno, etilo o metilo; R_2 es metilo, etilo, fenetilo o hidrógeno; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, o 3-(S)-hidroxipirrolidin-1-ilo; Z es NH u oxígeno; R_3 es piridin-2-ilmetilo, fur-3-ilmetilo, metilo, hidrógeno, 3-metil-2-butenilo, tiofeno-2-ilmetilo, 2-propenilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 2-fenetilo, tiazol-2-ilmetilo, o bencilo; R_4 es hidrógeno; α' -hidroxi o α' -metoxi; R_5 es hidrógeno; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; Z es O, o NH; y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 En ciertas modalidades de la Fórmula (I) donde R_1 y R_2 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , hidroxilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, y halógeno; Z es oxígeno.

En ciertas modalidades de la Fórmula (I) donde R_1 y R_2 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, Z es oxígeno.

Otra modalidad de la presente invención es un compuesto de la
20 Fórmula (I) en donde: G se selecciona de $-\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$, 2-metilcarbonilaminofenilo, 2-aminocarbonilo-fenilo, 1H-tetrazol-4-ilo, 2-metil-tetrazol-5-ilo, 4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-tioxo-3-ilo, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-oxo-3-ilo, [1,2,3,5]oxotiadiazol-2-oxo-4-ilo, o piridin-3-

ilo; R_1 es hidrógeno, etilo o metilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} y fenilo, en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxilo, 5 fluoro, y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidroxilo; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo; R_3 se selecciona 10 del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, alcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , y heteroariloalcanilo de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, o 15 heteroarilmetilo, en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, y tienilo, en donde el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanil de C_{1-6} oxi, e hidroxilo, u opcionalmente, cuando el fenilo y heteroarilo están 20 opcionalmente sustituidos con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos una única porción fusionada; en donde la porción se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}O-$; R_4 es de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste

de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; alcanil de C_{1-4} oxi; halógeno, fenilo, furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinolinilo; tetrazolilo; tiazolilo, tienilo e hidroxí; R_5 es

5 hidrógeno; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; Z es O, o NH; y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula (I) en donde: G se selecciona independientemente de $-C(Z)N(R_1)R_2$,

10 2-metilcarbonilaminofenilo, 2-aminocarbonilo-fenilo, 1H-tetrazol-4-ilo, 2-metil-tetrazol-5-ilo, 4H[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 4H[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo 4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-tioxo-3-ilo, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-oxo-3-ilo, [1,2,3,5]oxotiadiazol-2-oxo-4-ilo, y piridin-3-ilo; R_1 es hidrógeno, etilo o metilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} y fenilo,

15 en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxí, y 2,6-dimetil-fenoxí; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste

20 de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidroxí; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo

de C_{1-3} e hidroxil; R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoilo, 1-H-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxietilo, 2-metilalilo, 2-metilbut-2-enilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me, metiltioetilo, fenetilo, piridin-2-ilmetilo, y tiofen-2-ilmetilo; R_4 es de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; alcanil de C_{1-4} oxi; halógeno, fenilo, furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinolinilo; tetrazolilo; tiazolilo, tienilo e hidroxil; R_5 es hidrógeno; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; Z es O, o NH.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) en donde: G se selecciona de $-C(Z)N(R_1)R_2$, 2-metilcarbonilaminofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 1H-tetrazol-4-ilo, 2-metil-tetrazol-5-ilo, 4H[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 4H-[1,2,4,]oxadiazol-5-tioxo-3-ilo, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-oxo-3-ilo, [1,2,3,5]oxotiadiazol-2-oxo-4-ilo, y piridin-3-ilo; R_1 es hidrógeno, metilo o etilo; R_2 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} y fenilo, en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, metoxi, hidroxil y 2,6-dimetil-fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidroxí; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que

5 consiste de alcanilo de C_{1-3} e hidroxí; R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoilo, 1-H-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenilmetilo, hidroxí-etilo, metoxietilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me, metiltioetilo y fenetilo; R_4 es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados

10 del grupo que consiste de hidrógeno; metilo, metoxi, bromo, fluoro, α' - o β' -fenilo, α' - o β' -piridinilo, α' - o β' -furanilo, e hidroxí, R_5 es H; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; y Z es O, o NH.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) en donde: G

15 se selecciona de $-C(Z)N(R_1)R_2$, 2-metilcarbonilaminofenilo, 2-aminocarbonilofenilo, 1H-tetrazol-4-ilo, 2-metil-tetrazol-5-ilo, 4H[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 4H-[1,2,4,]oxadiazol-5-tioxo-3-ilo, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-oxo-3-ilo, [1,2,3,5]oxotiadiazol-2-oxo-4-ilo, y piridin-3-ilo; R_1 es hidrógeno, metilo o etilo; R_2 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno;

20 alcanilo de C_{1-4} y fenilo, en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, metoxi, hidroxí y 2,6-dimetil-fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituido

con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidrox; alternativamente R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo en donde dicho pirrolidinilo o

5 piperidinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} e hidrox; R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de H, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, 1-H-imidazol-4-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, y feniliminometilo; R_4 es un sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de

10 hidrógeno; metilo, metoxi, bromo, fluoro, α' - o β' -fenilo, α' - o β' -piridinilo, α' - o β' -furanilo, e hidrox; R_5 es H; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; y Z es O, o NH.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a un compuesto de la Fórmula (I) en donde R_4 está preferiblemente sustituido en la posición α' - o β' - de la Fórmula (I).

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

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es 1H-imidazol-2-il-metilo; R^4 es α' -hidrox; R^5 es H; Y

20 es O; y A es $-CH_2CH_2-$;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es furanil-3-il-metilo; R^4 es α' -hidrox; R^5 es H; Y es O; y A es $-CH_2CH_2-$;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es H; R⁴ es α' -hidroxi; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

5 Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es H; R⁴ es α' -metoxi; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es piridin-2-il-metilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

10 Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es furan-3-il-metilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es tien-2-il-metilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

15

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es bencilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

20 Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es piridin-3-ilo; R³ es furan-3-ilmetilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es furan-2-ilmetilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es α' -metilo; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es α' -fenilo; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es β' -bromo; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es α' -cloro; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es β' -fluoro; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es 2-metilcarbonilamino-fenilo; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es pirrolidin-1-ilo; R³ es H; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-;

Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es furan-3-il-metilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -
5 CH₂CH₂-;

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a los compuestos y composiciones que comprenden un compuesto seleccionado del grupo que consiste de: Dietilamida del ácido 10-(8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; (3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-
10 [10-(8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-metanona; metilfenetil-amida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; Endo-10-(8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Fenetil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-
15 3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carbonitrilo; Endo-10-(8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N,N-dietil-10H-fenoxazina-3-carboxamidina; Endo-N,N-Dietil-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxamidina; Endo-N,N-Dietil-10-(8-fenetil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxamidina; Endo-3-
20 [10-(8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; amida del ácido endo-10-(8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; Endo-3-[10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; Endo-3-[10-(8-Fenetil-8-aza-

biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
 dietilamina del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-
 carboxílico; dietilamida del ácido 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-
 fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-
 5 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido 6-
 Hidroxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico;
 dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenoxazina-3-carboxílico; 10-(8-Metil-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1 H-
 tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; N.N-Dietil-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-
 10 il)-10H-fenoxazina-3- carboxamidina; 3-[10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-
 il)-10H-fenoxazin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; 10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina; N-{2-[10-(8-Furan-3-ilmetil-
 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida; 10-[8-(3-Metil-
 but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina; 3-Piridin-3-
 15 il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina; 10-[8-(3-
 Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenotiazina; 3-
 Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina; 3-
 Piridin-4-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina; N-
 {2-[10-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida;
 20 N-{2-[10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-fenil}-
 acetamida; N-(2-[10-[8-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenotiazin-3-il]-fenil)-acetamida; N-{2-[10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
 10H-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida; 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-

- 3-il-10H-fenotiazina; N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-
 fenil}- acetamida; 10-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-
 fenotiazina; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina;
 Endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina;
- 5 Endo-3-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenoxazina; Endo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-
 il-10H- fenoxazina; Endo-3-Piridin-3-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-
 cloro-10H-fenoxazina; Endo-10(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-
 10 fenoxazina; Endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-
 fenoxazina; Endo-3-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-
 il)-10H- fenoxazina; Endo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-
 piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-3-Piridin-4-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; ter-butil éster del ácido exo-3-(3-Piridin-
 15 3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octane-8-carboxílico; Exo-10-(8-Fenetil-
 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-iridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-3-Piridin-3-il-10-
 (8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-
 Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-
 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Aza-
 20 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Fenetil-8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-3-Piridin-4-il-10-(8-
 piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Furan-
 3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-

Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1 H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-carbonitrilo; Exo-3-[10-(8-Aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; 6-Metoxi-
 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-carbonitrilo; 6-Hidroxi-
 5 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-carbonitrilo; [10-(8-
 Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-
 metanona; [10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-
 pirrolidin-1-il-metanona; {10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
 10H-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona; [10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-
 10 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona; (3-
 Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H- fenotiazin-
 3-il)-metanona; {10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenotiazin-3-il)-(3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona; [10-(3-Metil-8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona; (3-Hidroxi-
 15 pirrolidin-1-il)-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-
 metanona; etilamida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenotiazin-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-
 3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10(8-Tiofen-2-
 ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del
 20 ácido endo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-
 3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-(8-Tiazol-2-ilmetil-8-aza-
 bicydo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido
 endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3- carboxílico;

dietilamida del ácido endo-10(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-[8-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-(8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10(8-Tiazol-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-[8-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-7-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-6-metoxi-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-

fenoxazina; Endo-8-Metoxi-3-piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-il-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-7-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-6-Metoxi-3-piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Endo-6-Metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida; Endo-N-{2-[10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida; Endo-N-{2-[10-(8-Tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida; Endo-N-{2-[10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida; Exo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida; Endo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida; Endo-N(2-[10(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-8-metoxi-10H-fenoxazin-3-il]-fenil)-acetamida; 10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-8-il)-10H-fenotiazina; 10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina; 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina; N.N-Dietil-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-carboxamidina; N.N-Dietil-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carboxamidina; 10-(3-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-

fenotiazina; N.N-Dietil-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-carboxamidina; 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina; 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenotiazin-4-ol; dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico; y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvates, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Otra modalidad de la presente invención es una composición que comprende el enantiómero dextrógiro de un compuesto de la Fórmula (I), en donde dicha composición está substancialmente libre del isómero levógiro de dicho compuesto. En el presente contexto, substancialmente libre significa menos que el 25%, preferiblemente menos que el 10% y más preferiblemente menos que el 5%, aún más preferiblemente menos que el 2% y aún más preferiblemente menos que el 1% del isómero levógiro calculado como

$$\% \text{ levógiro} = \frac{(masa \text{ levógiro})}{(masa \text{ de dextrógiro}) + (masa \text{ de levógiro})} \times 100$$

20

Otra modalidad de la presente invención es una composición que comprende el enantiómero levógiro de un compuesto de fórmula (I) en donde dicha composición está substancialmente libre del isómero dextrógiro de dicho

compuesto. En el presente contexto, substancialmente libre significa menos que el 25%, preferiblemente menos que el 10% y más preferiblemente menos que el 5%, aún más preferiblemente menos que el 2% y aún más preferiblemente menos que el 1% del isómero dextrógiro calculado como

$$\begin{array}{l} 5 \qquad \qquad \qquad (masa \text{ dextrógiro}) \\ \qquad \qquad \qquad \%dextrógiro = \frac{\qquad \qquad \qquad}{(masa \text{ de levógiro}) + (masa \text{ de dextrógiro})} \times 100 \end{array}$$

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona el

10 isómero endo de un compuesto de la fórmula (I) en donde dicho compuesto está substancialmente libre de el isómero exo de dicho compuesto. En ciertas modalidades, la presente invención proporciona composiciones que comprenden el endo isómero de un compuesto de la fórmula (I) en donde dicha composición está sustancialmente libre del isómero exo de dicho

15 compuesto. En el presente contexto, substancialmente libre significa menos que el 25%, preferiblemente menos que el 10% y más preferiblemente menos que el 5%, aún más preferiblemente menos que el 2% y aún más preferiblemente menos que el 1% del isómero exo.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona el

20 isómero exo de un compuesto de la fórmula (I) en donde dicho compuesto está substancialmente libre de el isómero endo de dicho compuesto. En ciertas modalidades, la presente invención proporciona composiciones que comprenden el exo isómero de un compuesto de la fórmula (I) en donde dicha

composición está sustancialmente libre del isómero endo de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos que el 25%, preferiblemente menos que el 10% y más preferiblemente menos que el 5%, aún más preferiblemente menos que el 2% y aún más preferiblemente menos que el 1% del isómero endo.

En otras modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden una mezcla de isómeros exo y endo de un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso 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**(Jan), 66, 1,1). Otras sales bien conocidas para los expertos en la técnica, no obstante, son útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos y orgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Bases orgánicas e inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales básicas o catiónicas tales como benzatina,

cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, 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, tales profármacos serán
5 derivados funcionales de los compuestos que son principalmente convertibles *in vivo* al compuesto requerido. Por tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" debe abarcar el tratamiento de diferentes trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con el compuesto que puede no estar específicamente descrito, pero que se
10 convierte al compuesto específico *in vivo* después de la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de pro fármacos se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

En donde los compuestos de acuerdo con la presente invención
15 tienen por lo menos un centro quiral, ellos pueden existir de conformidad como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, ellos pueden adicionalmente existir como diastómeros. Se deberá entender que todos esos isómeros y mezclas de los mismos están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Más aún, algunas
20 de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfas y como tales se pretenden incluir en la presente invención. Adicionalmente, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir,

hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dicho solvatos también se pretende que estén comprendidos dentro del alcance de esta invención.

En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de lugar a mezclas de
5 estéreoisómeros, estos isómeros pueden ser separados por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden ser preparados en forma racémica, o se pueden preparar ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, ser resueltos en sus componentes enantiómeros por técnicas
10 estándar, tal como la formación de pares diastómeros por la formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-d-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden ser resueltos por la formación de ésteres o amidas diastómeras, seguido de separación
15 cromatográfica y remoción del quiral auxiliar. Alternativamente, los compuestos pueden ser resueltos usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable y proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de
20 interés. Esto puede alcanzarse por medio de protección convencional de grupos, tal 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. La

protección de grupos puede ser removida en cualquier etapa subsiguiente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Aún cuando los compuestos de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden ser administrados solos, ellos generalmente serán administrados en mezcla con un portador, excipiente, o diluyente farmacéutico, seleccionado con relación a la ruta de administración propuesta y a la práctica estándar farmacéutica o veterinaria. Por lo tanto, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyente farmacéuticamente aceptables.

A manera de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas o veterinarias en la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden ser mezclados con cualquier agente(s) adecuado(s) aglutinante(s), lubricante(s), de suspensión, de recubrimiento, y/o de solubilización.

Tabletas o cápsulas de los compuestos pueden ser administradas solas o dos o más al mismo tiempo, como sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación prolongada.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula General (I) pueden ser administrados por inhalación o en la forma de un supositorio o pesario, o pueden ser aplicadas tópicamente en la forma de una loción, solución, crema, un ungüento o capa de polvo. Un medio alternativo de

administración transdérmica es por el uso de un parche de piel. Por ejemplo, pueden ser incorporadas en una crema que consista de una emulsión acuosa de polietilen glicoles o parafina líquida. También pueden incorporarse, a una concentración entre 1 y 10% en peso, en un ungüento que consista de una
5 cera blanca o parafina suave blanca de base junto con dichos estabilizadores y conservadores como sea requerido.

Para algunas aplicaciones, preferiblemente las composiciones se administran oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos ya sea solos o en mezcla con
10 excipientes, o en la forma de elíxires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saborizantes o de coloración.

Las composiciones (así como los compuestos solos) también pueden ser inyectadas parenteralmente, por ejemplo intracavernosamente, intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente. En este caso, las
15 composiciones comprenderán un portador o diluyente adecuado.

Para administración parenteral, lo mejor es que las composiciones sean usadas en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o monosácaridos suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre.

20 Para administración bucal o sublingual las composiciones pueden administrarse en la forma de tabletas o grageas que pueden ser formuladas de una manera convencional.

A manera de un ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente como el ingrediente activo, pueden ser preparadas por el mezclado íntimo del compuesto o compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El portador puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la ruta de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Entonces para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, aditivos y portadores adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, estabilizadores, de coloración y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y tabletas, portadores y equipos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden ser recubiertas con sustancias tales como azúcares o ser recubiertas entéricamente como para modular el mejor sitio de absorción. Para administración parenteral, el portador consistirá usualmente de agua estéril y otros ingredientes pueden adicionarse para incrementar la solubilidad o la conservación. Las soluciones o suspensiones inyectables también pueden prepararse utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados.

De manera ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una única dosis diaria, por la dosis total diaria puede ser administrada en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Más aún, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía parches de piel bien conocidos para aquellos expertos en la técnica. Para ser administrados en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la
5 administración de la dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente a través del régimen de la dosificación.

También es aparente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente efectiva para compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos puede variar de acuerdo con el
10 efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden ser determinadas principalmente y variarán con el compuesto en particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación, y el avance de la condición de enfermedad. Adicionalmente, los factores asociados con el sujeto en particular que sea tratado, incluyendo la edad del
15 sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son por lo tanto ejemplos del caso promedio. Pueden, por supuesto, existir casos individuales que ameriten escalas de dosificación mayores o menores, y los mismos están dentro del alcance de esta invención.

20 Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en

la técnica cuando se requiera el uso de los compuestos de la invención como analgésicos para un sujeto que lo requiera.

La invención también proporciona un paquete o estuche farmacéutico o veterinario que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de la composición farmacéutica o veterinaria de la invención. Opcionalmente asociados con dicho(s) recipiente(s) puede haber una notificación en la forma prescrita por una agencia de gobierno que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, dicha notificación reflejando la aprobación por la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para tratar dolor de suave a severo en animales de sangre caliente tales como humanos mediante la administración de una dosis analgésicamente efectiva. La escala de la dosificación estará entre aproximadamente de 0.1 mg a aproximadamente 15,000 mg, en particular de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3500 mg, o, más particularmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente uno a cuatro veces por día para un humano promedio (70 kg); aunque, sea aparente para un experto en la técnica que la cantidad terapéuticamente efectiva para compuestos activos de la invención variará conforme varíen los tipos de dolor que son tratados.

Para administración oral, una composición farmacéutica se suministra preferiblemente en la forma de tabletas que contienen 0.01, 10.0,

50.0, 100, 150, 200, 250, y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto que sea tratado.

Ejemplos de dolor que se proponen incluir dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero no se limitan, a dolor por inflamación, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor visceral, dolor relacionado con daño estructural o del tejido suave, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo tal como el causado por un daño, trauma o cirugía agudos y dolor crónico tal como dolor de cabeza y aquel causado por condiciones neuropáticas, condiciones post infarto, cáncer y migraña.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como inmunosupresores, agentes anti inflamatorios, agentes para el tratamiento y prevención de condiciones neurológicas y psiquiátricas, por ejemplo, depresión y mal de Parkinson, agentes para el tratamiento de condiciones urológicas y reproductivas, por ejemplo, incontinencia urinaria y eyaculación prematura, medicamentos para el abuso de drogas y alcohol, agentes para el tratamiento de gastritis y diarrea, agentes cardiovasculares y agentes cardio protectores 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, dolor de cabeza, dolor de diente, quemadura, quemadura solar, mordida de víbora (en particular, mordida de víbora

venenosa) mordida de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis/hipersensibilidad por contacto, comezón, ecsema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor de muñón, dolor de extremidad fantasma, íleo post operativo, colecistitis, síndrome de dolor post mastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática reflexiva, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestética, síndrome de la boca quemada, neuralgia post herpética, neuralgia trigeminal, cefalea en racimos, dolor de migraña, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, neuralgia post herpética, neuralgia trigeminal, neuritis óptica, neuritis post febril, neuritis migrante, neuritis segmental, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cérvico braquial, neuralgia craneal, neuralgia genicular, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia de intercostales, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatínica, neuralgia supraorbital, neuralgia vidian, enfermedad inflamatoria de intestino, síndrome de intestino irritado, cefalea de sinusitis, cefalea por tensión, trabajo de parto, alumbramiento, cólicos menstruales, y cáncer.

Con relación al uso de los compuestos presentes en el tratamiento de las enfermedades o condiciones tales como las descritas anteriormente, una dosis terapéuticamente efectiva puede ser determinada

por expertos en la técnica por el uso de modelos animales establecidos. Dicha dosis caerá probablemente en la escala de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 15,000 mg de ingrediente activo administrado de una a cuatro veces por día para un humano promedio (70 kg).

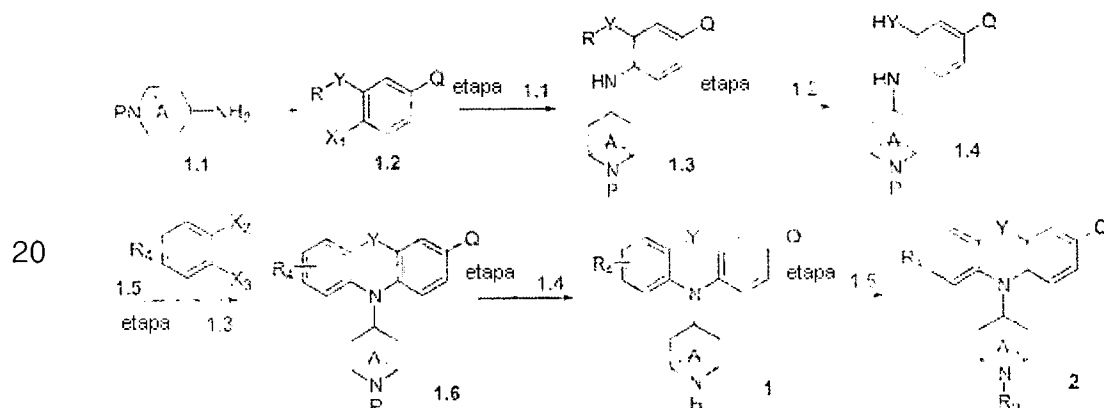
5

Métodos generales de síntesis

Compuestos representativos de la presente invención pueden ser sintetizados de acuerdo con los métodos generales de síntesis descritos abajo y se ilustran en los esquemas que siguen. Debido a que los esquemas son una ilustración, la invención no debe considerarse limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diferentes materiales de arranque usados en los esquemas está dentro del conocimiento de las personas versadas en la técnica.

15

ESQUEMA 1



La preparación de compuestos de esta invención se ilustra en los esquemas 1 a 11. La estrategia global en el Esquema 1 se basa en la síntesis de compuestos de la fórmula **1.4** apropiadamente sustituidos ($Y = O, S$) que se condensan con un compuesto de la fórmula **1.5** apropiadamente sustituido.

- 5 En los compuestos de la fórmula 1.5, X_2 y X_3 pueden ser cada uno un átomo de halógeno, trifluorometanosulfonilo o un grupo nitro. En la etapa 1.1, una 4-aminopiperidina N1 protegida con puentes **1.1** se condensa con un fenol ($Y=O$) o tiofenol ($Y=S$) **1.2** protegido, apropiadamente sustituido. El grupo protector en el nitrógeno N1 de **1.1** (representado como P) puede incluir un
- 10 grupo alcanilo, alquenilo o aralcanilo en cuyo caso ellos son los productos terapéuticamente útiles de esta invención. El grupo P puede también ser trifluorometilcarbonilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo. El puente A puede incluir $(CH_2)_2$ y $(CH_2)_3$. Fenoles o tiofenoles útiles como protectores de grupos (R) incluyen grupos alquilo inferiores, bencilo, trialquilsilil y similares.
- 15 Sustituyentes apropiados en el fenol o tiofenol protegido en la posición 2 (X_1), pueden incluir halógenos y trifluorometanosulfonilo. El grupo Q en la posición 5 puede ser un sustituyente tal como fluoro, cloro, bromo, ciano, iodo, carboxi, dialquilaminosulfonilo o trifluorometanosulfonilo. La etapa 1.2 incluye la desprotección del grupo protector fenol o tiofenol. Tales
- 20 transformaciones pueden incluir la desalquilación de los éteres de alquilo inferior para dar sus alcoholes correspondientes usando reactivos tales como trihaluros de boro, o desalquilación de tioéteres de alquilo inferior usando reactivos tales como Na/NH_3 . Un grupo protector bencilo puede ser removido

bajo condiciones de hidrogenación en la presencia de un metal de transición tal como paladio. Los grupos portectores trialquilsililo pueden ser removidos por tratamiento con una fuente de anión fluoruro tal como fluoruro de tetrabutylamonio, o por exposición a un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno acuoso, y similares.

En la etapa 1.3, una hidroxianilina ($Y=O$) o tioanilina ($Y=S$) **1.4** pueden ser condensadas con una porción de benceno apropiadamente sustituida **1.5**. Los sustituyentes X_2 y X_3 pueden incluir halógenos, trifluorometanosulfonilo, o un grupo nitro. Condiciones de acoplamiento útiles del nitrógeno anilino con un compuesto de la fórmula **1.5** incluyen condensaciones catalizadas con paladio en la presencia de un ligando de fosfina tal como $Pd_2(dba)_3$ y una base tal como carbonato de cesio. El acoplamiento de la porción hidroxilo o tio con el grupo fenilo sustituido remamente puede proceder usando condiciones de acoplamiento tipo Ullmann. Adicionalmente, las dos etapas descritas en la etapa 1.3 pueden ser reversibles con la formación de biariléter o biariltioéter antes de la formación de la biarilamina. Alternativamente, la condensación entre los compuestos de la fórmula **1.4** y los compuestos de la fórmula **1.5** para dar los compuestos de la fórmula **1.6** en una etapa puede efectuarse por el tratamiento con una base inorgánica tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como dimetil formamida.

El resultado regioquímico de la condensación entre los compuestos de la fórmula **1.4** y los compuestos de la fórmula **1.5** depende de

la posición del sustituyente R4 en los compuestos de la fórmula **1.5** y en las condiciones de reacción usadas para la condensación. Una revisión extensiva en este tema está disponible en la literatura (ver, por ejemplo, "The Smiles and Related Rearrangements of aromatic Systems" por W.E. Truce, E.M.

5 Kreider, y W.W. Brand en Organic Reactions, 1970, Vol. 18, pp. 99-215).

El grupo protector P puede ser removido para obtener aminas secundarias **1** como se ilustra para la etapa 1.4. Estas transformaciones pueden llevarse al cabo usando ciertos reactivos ácidos tales como bromuro de hidrógeno o yoduro de trimetilsilil. Fenoxazinas (Y=O) o fenotiazinas (Y=S) del

10 tipo **1.6** pueden producir fácilmente grupos adheribles tales como metilo, alilo o bencilo, pueden ser transformadas en los derivados alcóxicarbonilo antes mencionados por el tratamiento con alcanilcloroformatos tales como etil cloroformato o 1-cloroetilcloroformato y entonces servir como fuentes de fenoxazinas y fenotiazinas **1**. Las fenoxazinas o fenotiazinas del tipo **1.6** que

15 producen un grupo trifluorometilcarbonilo pueden ser tratadas con carbonato de potasio en un disolvente alcohólico tal como metanol para dar fenoxazinas y fenotiazinas **1**.

Finalmente, las aminas secundarias **1** pueden ser convertidas a compuestos de la fórmula **2** como se muestra en la etapa 1.5. Estas

20 transformaciones pueden ser llevadas al cabo por alquilación reductiva usando un compuesto carbonilo y un agente reductor tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio. También puede llevarse al cabo por

alquilación usando un haluro de alcanilo, alquenilo o aralquilo y una base orgánica o inorgánica.

La función Q en los compuestos **1** o **2** puede ser convertida al grupo G, el cual puede ser $-C(Z)NR_1R_2$, un sustituyente arilo, o un heterociclo apropiado como se define en la presente, para dar los compuestos de la fórmula **1**. Cuando la función Q es un halógeno o trifluorometanosulfonilo, puede ser convertida a un éster vía alcoxicarbonilación usando monóxido de carbono, un alcohol alifático, una trialkilamina, y un catalizador de paladio tal como bis(trifenilfosfina)paladio (II)dicloro. Subsiguientemente, cuando Q es un éster, el éster puede ser hidrolizado a un ácido carboxílico. El ácido carboxílico puede entonces acoplarse con amoníaco, una amina primaria, o una amina secundaria para formar una amida primaria, secundaria o terciaria, respectivamente. Alternativamente, la conversión de un ácido carboxílico a una amida puede realizarse vía un cloruro ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o similares, seguido de una reacción Schotten-Baumann usando amoníaco o una amina en la presencia de un hidróxido de metal alcalino. Alternativamente, la conversión de un ácido carboxílico a una amida puede realizarse vía el uso de agentes de acoplamiento de péptidos tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de O-(7-axabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), o similares. Alternativamente, el éster puede ser convertido directamente a una amida por la acción de una dimetilaluminioamida.

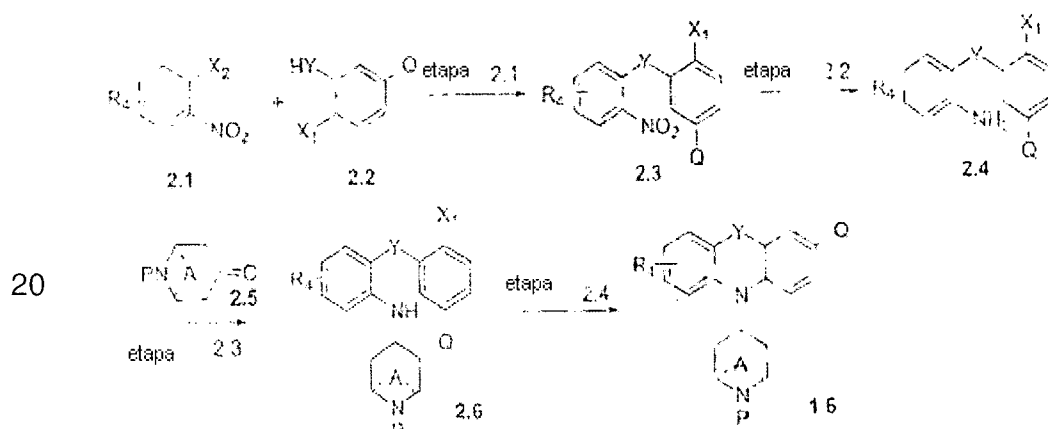
Alternativamente, cuando la función Q es un halógeno o trifluorometanosulfonilo, puede ser convertida directamente a una amida vía aminocarbonilación usando una fuente de monóxido de carbono como molibdeno hexacarbonilo, una amina apropiada, y un catalizador de paladio tal como un catalizador de Hermann.

Alternativamente, se puede efectuar la transformación del grupo Q a un sustituyente G (en donde G es un amidino o heterociclo) por medio de un nitrilo. La síntesis del nitrilo puede ser completada por el tratamiento de los compuestos **1** o **2** (cuando Q es bromo o trifluorometanosulfonilo) con Zn(CN)₂ y un catalizador de paladio tal como (Ph₃P)₄Pd o por el tratamiento de los compuestos **1** o **2** con CuCN a temperaturas elevadas. Para la síntesis de grupos funcionales amidino, el nitrilo se trata con una hidroxilamina bajo condiciones básicas para alcanzar una oxima. El tratamiento de la oxima con una amina primaria o secundaria, CuCl, y un carbonato de metal alcalino bajo irradiación de microondas en un disolvente alcohólico proporciona los compuestos amidino de la presente invención. Las reacciones aceleradas con micorondas pueden desarrollarse usando ya sea CEM Discover o un instrumento de microondas "Personal Chemistry Smith Synthesizer". La oxima descrita anteriormente es instrumental en la preparación de los compuestos en donde G es un heterociclo. La oxima puede ser ciclizada con una variedad de electrófilos conocidos por un experto en la técnica para dar los heterociclos de la presente invención. Por ejemplo, la reacción de una oxima con CDI proporciona oxadiazolonas, y el tratamiento de la oxima con TCDI proporciona

las oxadiazoletonas correspondientes. De manera similar, el tratamiento de una oxima con cloruro de tionilo en la presencia de una amina terciaria da los oxatiadiazoles de la presente invención.

Alternativamente, los compuestos en donde Q es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo pueden participar en las reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición tales como química de Suzuki, Stille o Negishi. Los productos finales deseados de la presente invención pueden incluir modificaciones químicas en R₄. Tales transformaciones incluyen la desalquilación de los éteres de alquilo inferior para dar los correspondientes alcoholes usando reactivos tales como trihaluros de boro. Los compuestos en donde R₄ es un átomo de halógeno pueden participar en las reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición tales como química de Suzuki, Stille o Negishi.

15

ESQUEMA 2

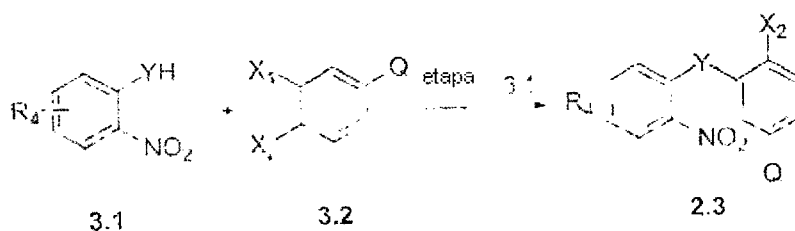
El esquema 2 delinea un acercamiento alternativo de la síntesis de fenoxazinas (Y=O) o fenotiazinas (Y=S) **1.6**. En este esquema, un fenol (Y=O) o tiofenol (Y=S) apropiadamente sustituidos del tipo **2.2** reaccionan con una porción de benceno apropiadamente sustituida **2.1** en la presencia de una

5 base, tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio en un disolvente orgánico tal como dimetil formamida, diemtil, acetamida, diemtil sulfóxido, o similares como se muestra en la etapa 2.1. Sustituyentes apropiados X_1 y X_2 en este esquema pueden incluir halógenos y trifluorometanosulfonilo. En la etapa 2.2, la funcionalidad nitro se reduce a la amina correspondiente. Esta

10 reducción puede ser alcanzada vía el tratamiento con cloruro de estaño (II) en un disolvente alcohólico tal como etanol. La etapa 2.3 describe la conversión de anilina primaria **2.4** a anilina secundaria **2.6** lo cual puede lograrse vía una alquilación reductiva usando un compuesto carbonilo **2.5** y un agente reductor tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio,

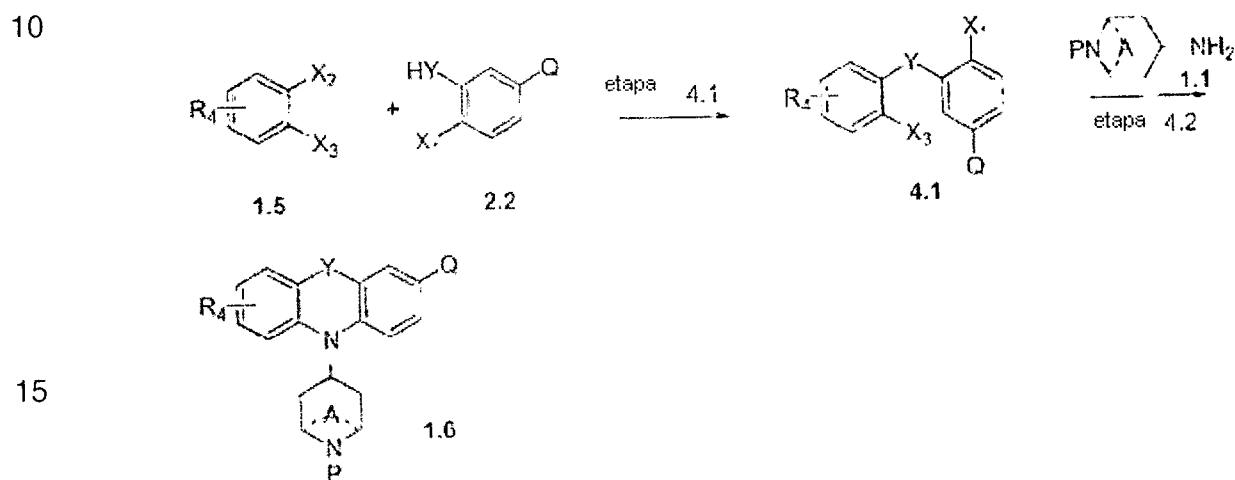
15 triacetoxiborohidruro de sodio, o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio. La etapa 2.4 describe la formación de los compuestos de la fórmula **1.6**, la cual puede ser alcanzada por el tratamiento de una anilina secundaria **2.6** con una base apropiada tal como carbonato de potasio.

20

ESQUEMA 3

El Esquema 3 ilustra una síntesis alternativa del compuesto **2.3**. En este acercamiento, un 2-nitrofenol ($Y=O$) o 2-nitritiofenol ($Y=S$) apropiadamente sustituidos, pueden ser condensados con una porción benceno apropiadamente sustituida del tipo **3.2** bajo condiciones de reacción de acoplamiento tipo Ullmann. Sustituyentes apropiados X_1 y X_2 incluyen halógenos y trifluorometanosulfonilo.

ESQUEMA 4

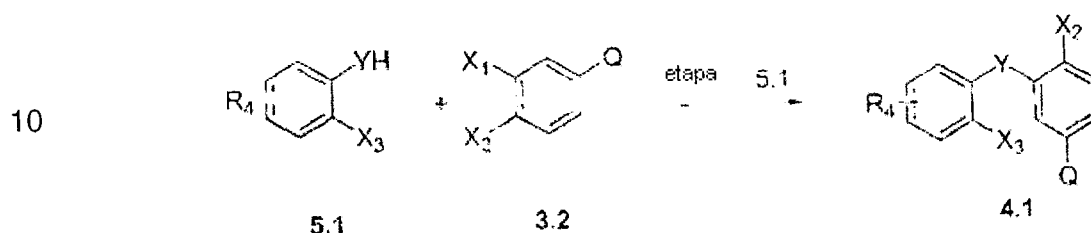


El Esquema 4 ilustra un acercamiento alternativo a la síntesis de fenoxazinas ($Y=O$) y fenotiazinas ($Y=S$) **1.6**. La condensación de fenoles ($Y=O$) o tiofenoles ($Y=S$) **2.2** con una porción benceno apropiadamente sustituida **1.5** bajo condiciones de reacción de acoplamiento tipo Ullmann como se muestra en la etapa 4.1 puede resultar en la formación de biariléteres ($Y=O$) o biariltioéteres ($Y=S$) **4.1**. Sustituyentes apropiados X_1 , X_2 y X_3 incluyen

halógenos y trifluorometanosulfonilo. La condensación catalizada con paladio de biariléteres o biariltioéteres **4.1** con 4-aminopiperidinas N1 protegidas con puentes **1.1** en la presencia de un ligando de fosfina tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y una base tal como carbonato de cesio como se muestra en la

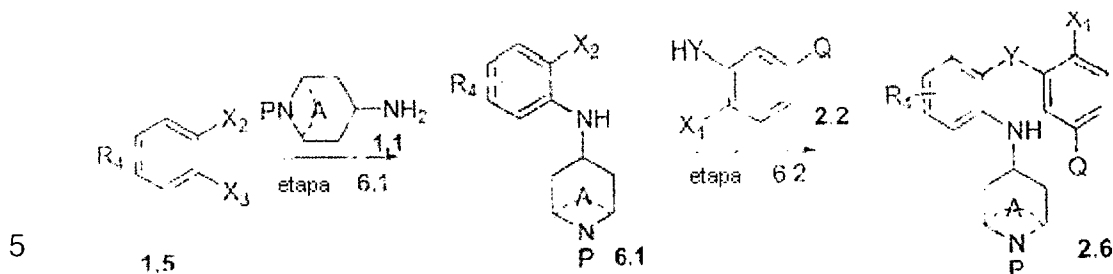
5 etapa 4.2 puede resultar en la formación de fenoxazinas y fenotiazinas **1.6**.

ESQUEMA 5

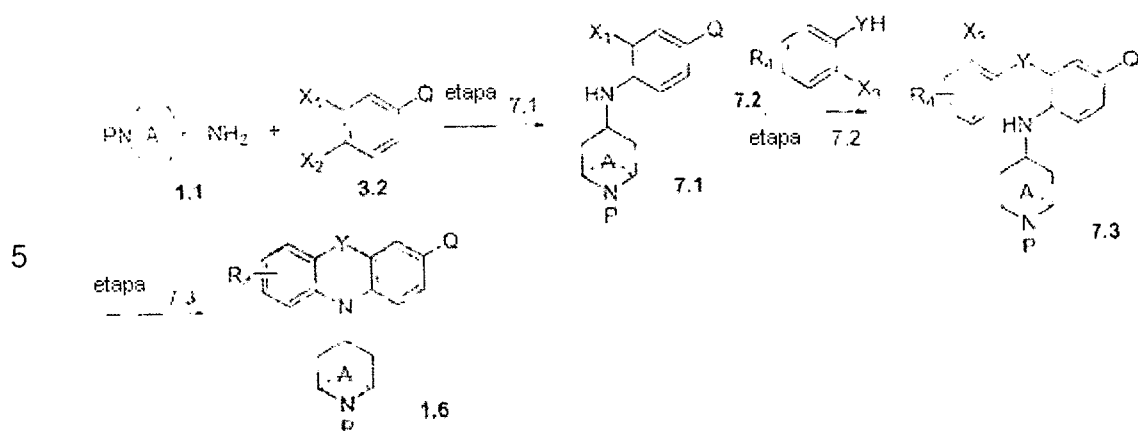


Un acercamiento alternativo a la síntesis del intermediario **4.1** se describe en el Esquema 5 y se basa en la reacción de fenoles ($\text{Y}=\text{O}$) o

15 tiofenoles ($\text{Y}=\text{S}$) apropiadamente sustituidos **5.1** con una porción de benceno apropiadamente sustituida **3.2** bajo condiciones de reacción de acoplamiento tipo Ullmann (etapa 5.1). Sustituyentes apropiados X_1 , X_2 y X_3 incluyen halógenos y trifluorometanosulfonilo.

ESQUEMA 6

El esquema 6 ilustra un acercamiento alternativo para la síntesis del intermediario **2.6**. Un compuesto de fórmula **1.5** apropiadamente sustituido puede reaccionar con 4-aminopiperidinas N1 protegidas, con puentes, **1.1** en la presencia de un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando de fosfina y una base tal como carbonato de cesio como se muestra en la etapa 6.1. Sustituyentes apropiados X_1 , y X_2 incluyen halógenos y trifluorometanosulfonilo. Los compuestos de la fórmula **6.1** pueden entonces reaccionar con fenoles ($\text{Y}=\text{O}$) o tiofenoles ($\text{Y}=\text{S}$) apropiadamente sustituidos **2.2** bajo condiciones de reacción de acoplamiento de Ullmann para dar anilinas **2.6** como se muestra en la etapa 6.2

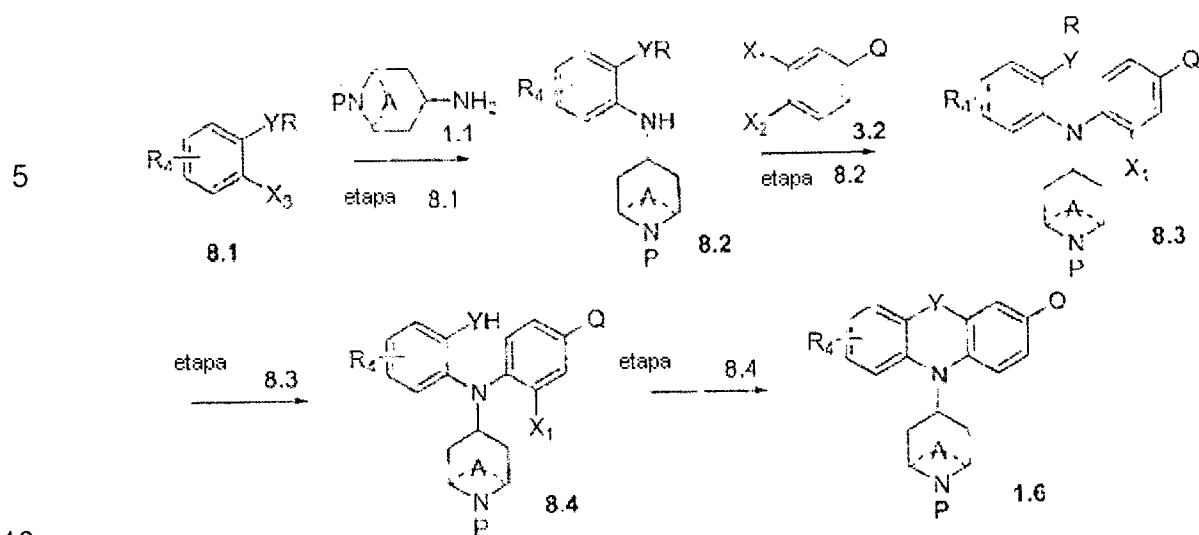
ESQUEMA 7

El Esquema 7 ilustra un acercamiento alternativo a la síntesis de

10 fenoxazinas ($Y=O$) y fenotiazinas ($Y=S$) **1.6**. La condensación de los compuestos de la fórmula **3.2** apropiadamente sustituidos con 4-aminopiridinas N1 protegidas, con puentes, **1.1** puede resultar en la formación de los intermediarios **7.1** como se muestra en la etapa 7.1. Sustituyentes apropiados X_1 , X_2 y X_3 incluyen halógenos y trifluorometanosulfonilo. La

15 reacción de los compuestos **7.1** con fenoles ($Y=O$) o tiofenoles ($Y=S$) apropiadamente sustituidos **7.2** bajo condiciones similares a las condiciones de acoplamiento de Ullmann puede resultar en la formación de los compuestos **7.3** como se muestra en la etapa 7.2. Finalmente, el cierre de los anillos de los compuestos **7.4** puede alcanzarse en la presencia de un

20 catalizador de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$, un ligando fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano (xant fos) y una base tal como terbutóxido de potasio o carbonato de cesio como se muestra en la etapa 7.3

ESQUEMA 8

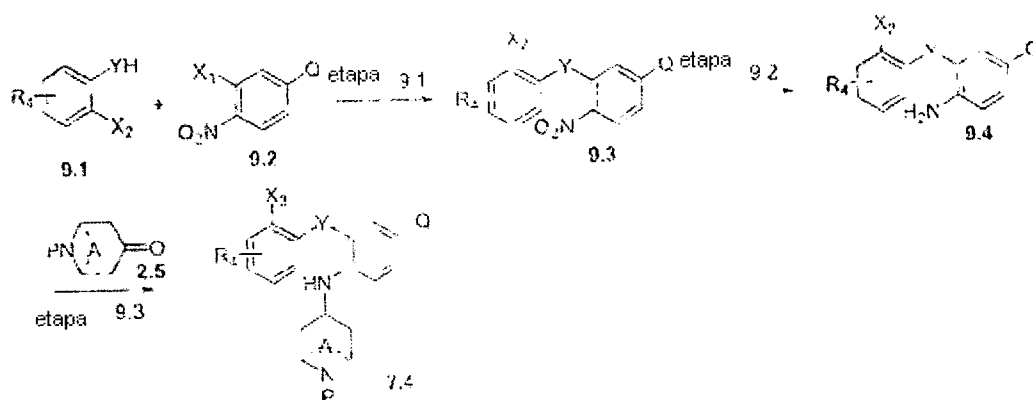
El Esquema 8 ilustra una síntesis alternativa de fenoxazinas (Y=O) y fenotiazinas (Y=S) **1.6** y se basa en un acoplamiento tipo Ullmann de 4-aminopiperidinas N1 protegidas, con puentes, **1.1**, con fenoles (Y=O) o tiofenoles (Y=S) apropiadamente sustituidos **8.1** como se muestra en la etapa 8.1. Grupos protectores fenol o tiofenol útiles para los compuestos **8.1** incluyen grupos alquilo inferiores, bencilo, trialquilsililo y similares. Sustituyentes apropiados X_1 , X_2 y X_3 incluyen halógenos y trifluorometanosulfonilo. Los compuestos **8.2** resultantes pueden ser condensados con compuestos de benceno apropiadamente funcionalizados **3.2** para dar diarilanlinas **8.3**. La etapa 8.3 incluye la desprotección del grupo protector fenol o tiofenol. Tales transformaciones pueden incluir la desalquilación de éteres de alquilo inferior para dar los alcoholes correspondientes usando reactivos tales como trihaluros de bromo o la

desalquilación de tioéteres de alquilo inferior usando Na/NH_3 . Un grupo protector bencilo puede ser removido bajo condiciones de hidrogenación en la presencia de un metal de transición tal como paladio. Los grupos trialquilsil protectores pueden ser removidos por tratamiento con una fuente de anión fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio, o por la exposición a un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno acuoso o similar. Finalmente, el cierre de anillos de los compuestos **8.3** para las fenoxazinas y fenotiazinas **1.6** puede alcanzarse vía una transformación tipo Ullmann como se muestra en la etapa 8.4.

10

ESQUEMA 9

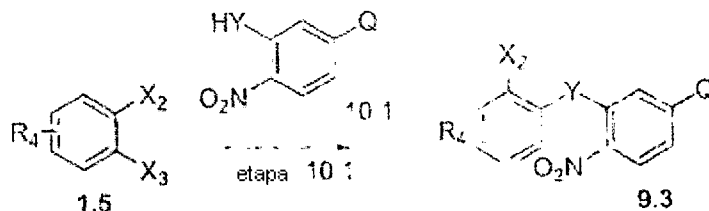
15



El Esquema 9 ilustra otro acercamiento de síntesis de los compuestos **7.4**. El desplazamiento de X_1 en los compuestos de la fórmula **9.2** apropiadamente sustituidos con los compuestos de la fórmula **9.1** apropiadamente sustituidos como se muestra en la etapa 9.1 puede llevar a biariléteres ($\text{Y}=\text{O}$) y biaril tioéteres ($\text{Y}=\text{S}$) **9.3**. Sustituyentes apropiados X_1 y X_2

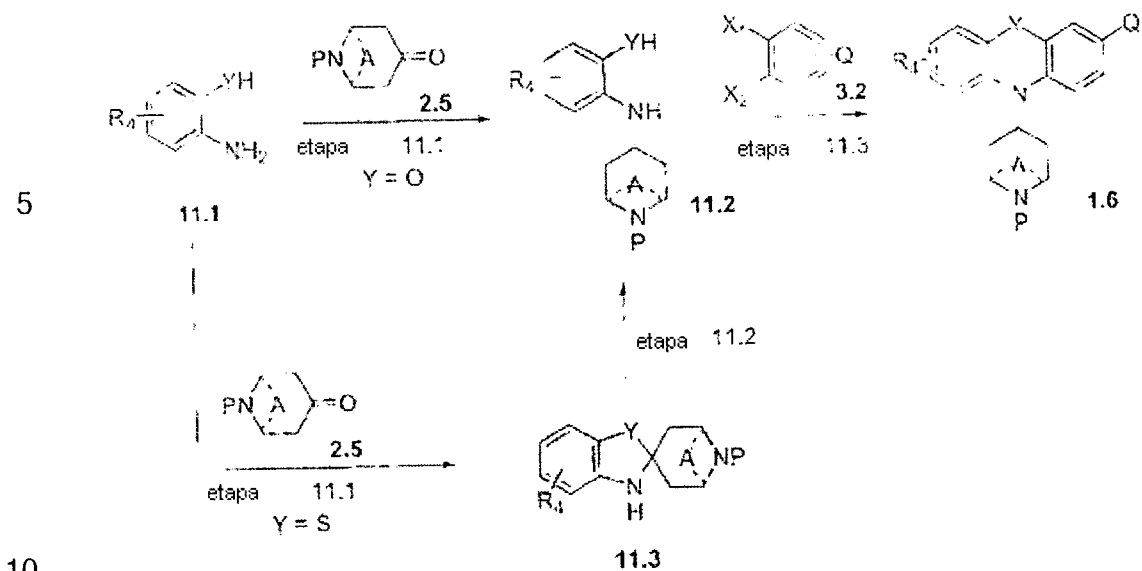
incluyen halógenos y trifluorometanosulfonilo. La reducción de los compuestos **9.3** a aminas **9.4** como se muestra en la etapa 9.2 puede alcanzarse usando cloruro de estaño (II) en un disolvente alcohólico tal como etanol. La etapa 9.3 describe la conversión de anilinas primarias **9.4** a anilinas secundarias **7.4** y puede alcanzarse vía alquilación reductiva usando compuestos carbonilo **2.5** y un agente reductor tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio.

10

ESQUEMA 10

15

El Esquema 10 ilustra otro acercamiento a la síntesis de los compuestos **9.3**. Para la construcción de diariléteres ($Y=O$) y diariltioéteres ($Y=S$) **9.3**, 2-hidroxinitrobencenos o 2-tionitrobencenos apropiadamente sustituidos **10.1** pueden ser reaccionados con compuestos de la fórmula **1.5** apropiadamente sustituidos bajo condiciones tipo Ullmann como se muestra en la etapa 10.1. Sustituyentes apropiados X_2 y X_3 incluyen halógenos y trifluorometanosulfonilo.

ESQUEMA 11

El Esquema 11 ilustra otro acercamiento de síntesis de los compuestos **1.6**. La etapa 11.1 describe la conversión de 2-hidroxianilinas ($Y=O$) **11.1** apropiadamente sustituidas a los compuestos **11.2** ($Y=O$), lo cual puede alcanzarse vía alquilación reductiva usando un compuesto carbonilo **2.5** y un agente reductor tal como borohidruro de sodio, ciandoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio. 2-hidroxianilinas **11.2** apropiadamente sustituidas pueden ser reaccionadas con un benceno **3.2** apropiadamente sustituido bajo condiciones tipo Ullmann o bajo condiciones básicas tales como carbonato de potasio en DMF (cuando $X_1=NO_2$) como se muestra en la etapa 11.3 para dar compuestos de la fórmula **1.6**. Sustituyentes apropiados X_1 y X_2 incluyen halógenos y trifluorometanosulfoniloxi, y un grupo nitro.

El resultado regioquímico de la condensación de los compuestos de la fórmula **11.2** con compuestos de la fórmula **3.2** depende de la posición del sustituyente Q en los compuestos de la fórmula **3.2** y en las condiciones de reacción usadas para la condensación. Una revisión extensiva en este tema está disponible en la literatura (ver, por ejemplo, "The Smiles and Related Rearrangements of aromatic Systems" por W.E. Truce, E.M. Kreider, y W.W. Brand en Organic Reactions, 1970, Vol. 18, pp. 99-215).

En los compuestos de la fórmula **11.1** en donde Y es azufre, un compuesto espiro intermediario de la fórmula **11.3** puede ser formado. Los compuestos de la fórmula **11.3** pueden convertirse en los compuestos de la fórmula **11.2** (Y=S) por tratamiento con un reactivo hidróxido tal como un hidróxido de litio aluminio o borohidróxido de sodio.

En los Esquemas anteriores 1-11, la función Q de los compuestos **2** puede ser convertida al grupo G, que puede ser $-C(Z)NR_1R_2$, un sustituyente arilo o un heterociclo apropiado como se definió en la presente, para dar compuestos de la fórmula **3**. Cuando la función Q del compuesto **2** es un halógeno o trifluorometanosulfonilo, se puede convertir en un éster vía alcoxycarbonilación usando monóxido de carbono, un alcohol alifático, una trialkilamina, un catalizador de paladio tal como bis(trifenilfosfina)paladio (II)dicloruro. Subsiguientemente, cuando Q es un éster, el éster puede ser hidrolizado a un ácido carboxílico. El ácido carboxílico puede entonces ser acoplado con amoníaco, una amina primaria, o una amina secundaria para formar una amida primaria, secundaria o terciaria, respectivamente.

- Alternativamente, la conversión de un ácido carboxílico a una amida puede ser llevada al cabo vía un cloruro ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o similares, seguido de una reacción Schotten-Baumann usando amoníaco o una amina en la presencia de un hidróxido de metal alcalino.
- 5 Alternativamente, la conversión de un ácido carboxílico a una amida puede realizarse vía el uso de agentes de acoplamiento de péptidos tales como 1.3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',-trimetilamonio (HATU), hexafluorofosfato de O-benzotiazol-1-il--N,N,N',-tertametiamonio (HBTU) o similares.
- 10 Alternativamente, el éster puede ser convertido directamente a una amida por la acción de una dimetilaluminioamida.

En lugar de proceder a los compuestos de la fórmula **3** vía un éster, se puede efectuar la transformación del grupo Q a un sustituyente G (en donde G es un amidino o heterociclo) por medio de un nitrilo. La síntesis del

15 nitrilo puede alcanzarse por el tratamiento de los compuestos de la fórmula **2** (en donde Q es bromo o trifluorometanosulfonilo) con $\text{Zn}(\text{CN})_2$ y catalizador de paladio tal como $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ o por tratamiento del compuesto **2** con CuCN a temperaturas elevadas. Para la síntesis de los grupos funcionales amidino, el nitrilo es tratado con hidroxilamina bajo condiciones básicas para alcanzar una

20 oxima. El tratamiento de la oxima con una amina primaria o secundaria, CuCl , y un carbonato de metal alcalino bajo condiciones de irradiación de microondas en un disolvente alcohólico proporcionan los compuestos amidino de la presente invención. Las reacciones aceleradas con microondas pueden

desarrollarse ya sea con un CEM Discover o un instrumento de microondas "Personal Chemistry Smith Synthesiser". La oxima descrita anteriormente es instrumental en la preparación de los compuestos en donde G es un heterociclo. La oxima puede ser ciclizada con una variedad de electófilos conocidos por un experto en la técnica para dar los heterociclos de la presente invención. Por ejemplo, la reacción de una oxima con CDI Proporciona oxadiazolonas, y el tratamiento de la oxima con TCDI proporciona las oxadiazolonas correspondientes. De manera similar, el tratamiento de una oxima con cloruro de tionilo en la presencia de una amina terciaria da los oxatiadiazoles de la presente invención.

Un sustituyente arilo puede ser colocado en lugar del grupo funcional Q por medio del acoplamiento de los compuestos 2 (cuando Q es bomo o trifluorometanosulfonilo) con un ácido arilborónico sustituido adecuadamente en la presencia de un catalizador de paladio y un carbonato de metal alcalino.

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 trihaluros de boro. Los compuestos en donde R_4 es un átomo de halógeno pueden participar en las reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición tales como química de Suzuki, Stille o Negishi.

Es generalmente preferido que el producto respectivo de cada etapa del procedimiento se separe de otros componentes de la mezcla de reacción y se sujete a purificación antes de su uso como un material de arranque en una etapa subsiguiente. Técnicas de separación típicas incluyen evaporación, extracción, precipitación y filtración. Las técnicas de purificación incluyen típicamente columna de cromatografía (Still, W.C. et al., J. Org. Chem. 1978, 43; 2921), cromatografía de capa delgada, cristalización y destilación. Las estructuras de los productos finales, intermediarios y materiales de arranque se confirman por espectroscopía, métodos espectrométricos y analíticos incluyendo resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masa (MS) y cromatografía líquida (HPLC). En las descripciones para la preparación de los compuestos de esta invención, etil éter, tetrahidrofurano y dioxano son ejemplos comunes de un disolvente etérico; benceno, tolueno, hexanos y heptanos son disolventes hidrocarburo típicos, y diclorometano y dicloroetano son disolventes hidrocarburo halogenados representativos. En esos casos en donde el producto es aislado como la sal de adición ácida, la base libre puede ser obtenida por técnicas conocidas por los expertos en la técnica. En esos casos en que el producto es aislado como una sal de adición ácida, la sal puede contener uno o más equivalentes del ácido. Enantiómeros de los compuestos de la presente invención pueden ser separados usando HPLC quiral.

Compuestos representativos de la presente invención pueden ser sintetizados de acuerdo con los métodos generales de síntesis descritos

anteriormente y son ilustrados más particularmente en los esquemas que siguen. Debido a que los esquemas son ilustraciones, la invención no deberá considerarse como limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diferentes materiales de arranque usados en los esquemas es estar dentro del conocimiento de las personas versadas en la técnica.

Abreviaciones

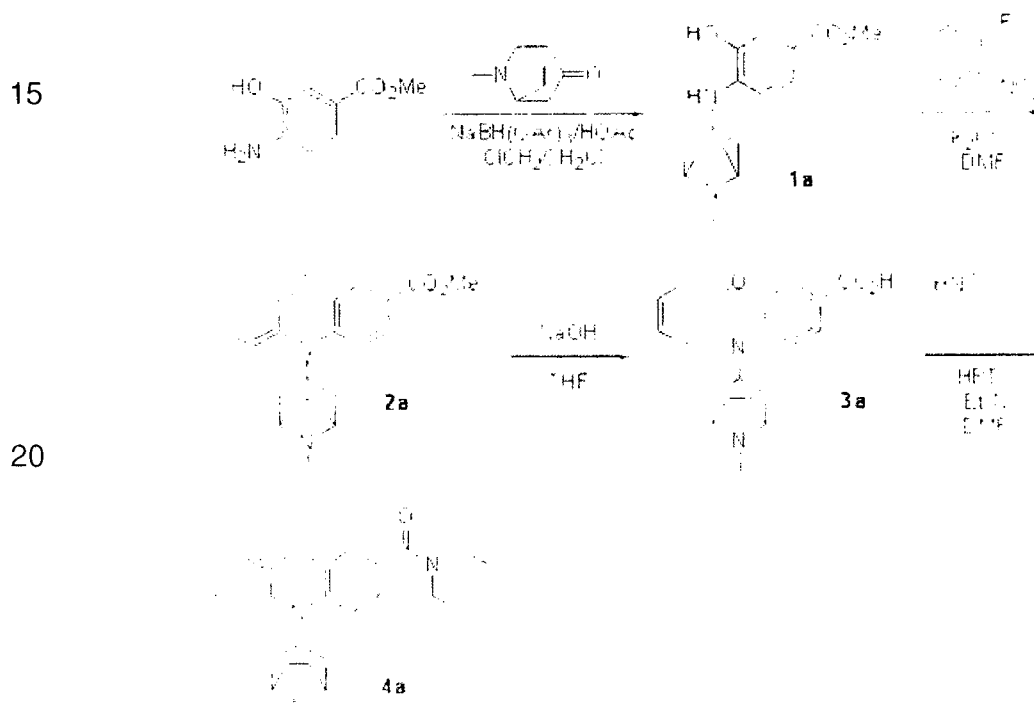
	AcOH	=	ácido acético
10	Boc	=	ter-butoxicarbonilo
	DIEA	=	N,N-diisopropi-1N-etilamina
	DMF	=	N,N,-dimetilformamida
	DMSO	=	dimetil sulfóxido
	Et	=	etilo
15	h	=	hora(s)
	HBTU	=	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	K ₂ CO	=	carbonato de potasio
	Me	=	metilo
20	Min	=	minuto(s)
	rt	=	temperatura ambiente
	Xantfos	=	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilzanteno

Aunque la invención anterior ha sido descrita en detalle por medio de ejemplos para propósitos de claridad y entendimiento, será aparente para el experto que ciertos cambios y modificaciones están comprendidas por la descripción y pueden ser practicadas sin experimentación indebida dentro del alcance de las cláusulas anexas, las cuales se presentan a manera de ilustración y no de limitación.

Todas las publicaciones y documentos de patente citados anteriormente se incorporan en la presente para referencia en su totalidad para todo propósito en la misma medida como si cada una se hubiera citado individualmente.

EJEMPLOS

EJEMPLO A



Procedimiento 1

1a, Metil éster del ácido 3-Hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzoico

5 A una solución de metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico (2.0g; 12mmoles) y 8-metil-8-aza-bicilo[3.2.1]octan-3-ona (1.1g; 10.8mmoles) en dicloroetano (30ml) se añadió triacetoxiborohidrato de sodio (3.2g; 15.1mmoles) y ácido acético (0.65ml; 11.4mmoles). La mezcla se agitó a rt por 16 horas. La mezca se diluyó con solución de NaHCO_3 1N y se
10 añadió cloroformo. La capa orgánica fue separada, y la fase acuosa fue liofilizada. El residuo liofilizado fue purificado vía una HPLC de fase invertida (grado de eluyente: 10 a 50% de acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% de TFA) para dar 1.61g (36.9%) de la mezcla de isómeros endo y exo de metil éster del ácido 3-hidroxi-4-(8metil-8-aza-bicilco[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzoico,
15 **1a**, como sal de TFA. MS m/z (MH^+) 291.

Procedimiento 2

2a, Metil éster del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

20

Una mezcla de sal de TFA de metil éster del ácido 3-hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzoico, **1a** (0.424g, 0.734 mmoles), 2-fluoronitrobenzeno (95 μL , 0.9 mmoles) y carbonato de potasio (564 mg, 4

mmoles) en DMF se calentaron a reflujo por 70 min. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, se filtró y purificó via HPLC de fase invertida para dar 440 mg (88%) de metil éster del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **2a**, como sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 365.1.

5

Procedimiento 3

3a, Acido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico

10 A una solución de metil éster del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **2a** (440 mg, 0.646 mmoles) en THF (5 mL) se añadió NaOH 1N (5 mL), y la mezcla se agitó por 3 hr a rt. Se removió el disolvente, el residuo se disolvió en DMF y se acidificó con una solución de TFA 2N, y se purificó vía HPLC de fase invertida para dar
15 295 mg (63%) de ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **3a**, como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 351.1.

Procedimiento 4

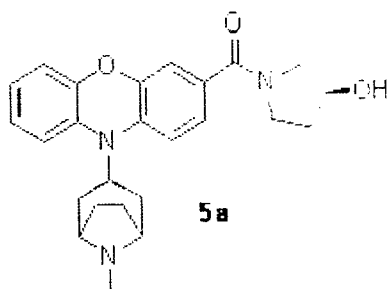
4a, dietilamida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico

20

A una solución de sal de TFA de 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **3a** (65 mg, 0.14 mmoles) y

HBTU (64 mg; 0.17 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió trietilamina (69 μ L, 0.43 mmoles). La mezcla fue agitada por 1 hr a rt, y purificada sin enfriamiento previo via HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar 44.4 mg (61%) del compuesto del título
 5 dietilamida del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **4a** como una sal de TFA. MS m/z (MH^+) 406.2.

10

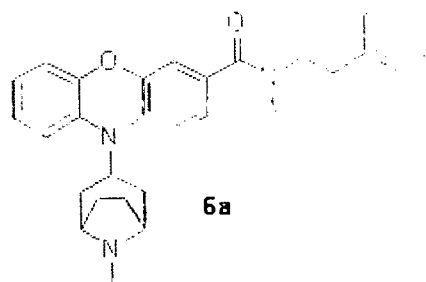


5a, (3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-metanona

15

Usando una adaptación del Procedimiento 4, y sustituyendo 3-hidroxipirrolidina por dietilamina, el compuesto del título (3-hidroxipirrolidin-1-il)-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-metanona, **5a** fue obtenido como una sal de TFA. MS m/z (MH^+) 420.1.

20

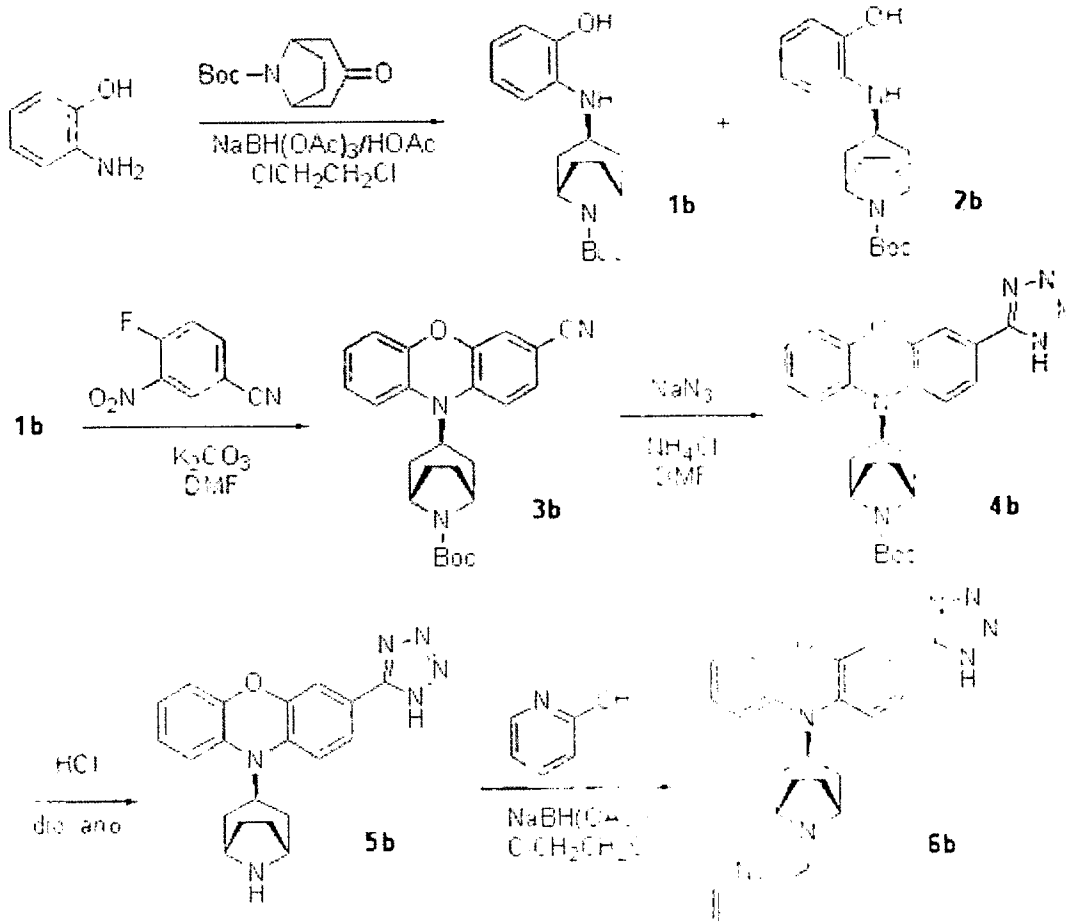


Metil-fenetil-amida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 4, y sustituyendo *N*-metil-*N*-fenetilamina por dietilamina, se obtuvo el compuesto del título metil-fenetil-amida del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **6a** como una sal de TFA. MS m/z (MH^+) 468.3.

EJEMPLO B

10



15

20

Procedimiento 5

1b, Ter-butil éster del ácido *Endo*-3-(2-Hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, y 2b, ter-butil éster del ácido *Exo*-3-(2-Hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

5

A una solución de ter-butil éster del ácido 2-aminofenol (5.0g; 45.82 mmoles) y 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (15.5 g; 68.8 mmoles) en dicloroetano (200 mL) se añadió ácido acético (2.62 mL; 45.77 mmoles). La mezcla fue agitada a rt por 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11.6g; 54.73 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla fue agitada a rt por 16 h y se trató con H₂O (200 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre MgSO₄, filtrada, y evaporada. El residuo fue purificado vía una columna de cromatografía (gradiente de eluyente: 10 a 30 % acetato de etilo en heptano) para dar 8g (55%) de ter-butil éster del ácido *endo*-3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1b** y 1.5 g (10%) de ter-butil éster del ácido *exo*-3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1b**. MS *m/z* (MH⁺) 318.9.

20

Procedimiento 6

3,b Ter-butil éster del ácido *Endo*-3-(3-Ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octane-8-carboxílico

5 A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (0.29 g; 1.74 mmoles) y ter-butill éster del ácdio *endo*-3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1b** (0.55 g; 1.73 mmoles) en DMF (6 mL) se añadió carbonato de potasio (0.48 g; 3.47 mmoles). La mezcla fue agitada a 170 °C por 30 min. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt y se vertió en
10 hielo-agua (910 mL). El sólido fue separado via filtración, lavado con agua, y secado para dar 0.63 g (86%) del ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**. MS *m/z* (MH⁺) 417.9. El material fue usado como tal para la siguiente reacción.

15

Procedimiento 7

4b, Ter-butil éster del ácido *Endo*-3-[3-(1*H*-Tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octane-8-carboxílico

 A una solución de ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b** (1 g; 2.4 mmoles)
20 en DMF (20 mL) se añadió azida de sodio (0.47 g, 7.23 mmoles) y cloruro de amonio (0.39 g; 7.29 mmoles), y la mezcla se calentó a 120 °C por 16h. La mezcla se permitió enfriar a rt, y se filtró. El filtrado se acidificó con ácido

clorhídrico 1N (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y evaporadas. El residuo fue usado como tal en la siguiente reacción.

5

Procedimiento 8

5b, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina

A una solución de ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **4b** (2.4 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4N (5 mL). La mezcla fue agitada a rt por 16 h. La mezcla fue filtrada, y el filtrado fue evaporado. El residuo fue purificado vía cromatografía de fase invertida (gradiente de eluyente: acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar

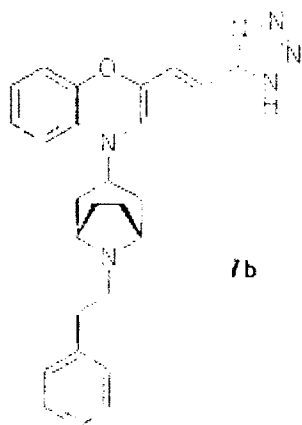
endo-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina cruda, **5b** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 360.9. El material fue usado como tal en la siguiente reacción.

20

Procedimiento 9**6b, Endo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina**

5 A una suspensión de sal de HCl *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b** (0.2 g; 0.5 mmoles) y 2-piridilcarboxaldehído (0.071 mL; 0.74 mmoles) en dicloroetano (4 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.13 g; 0.61 mmoles). La mezcla fue agitada a rt por 15 h y una solución saturada de NaHCO₃ (3 mL). La capa orgánica fue separada, y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y evaporadas. El residuo fue purificado via HPLC de fase invertida (eluyente: acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar 139.8 mg (cuant.) del compuesto del título *endo*-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **6b** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 452.0.

20

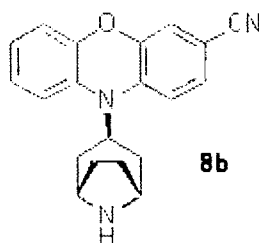


7b, Endo-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-

fenoxazina

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo
5 fenilacetaldehído por 2-piridil carboxaldehído, se obtuvo el compuesto del
título *endo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-
fenoxazina, **7b** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 464.9.

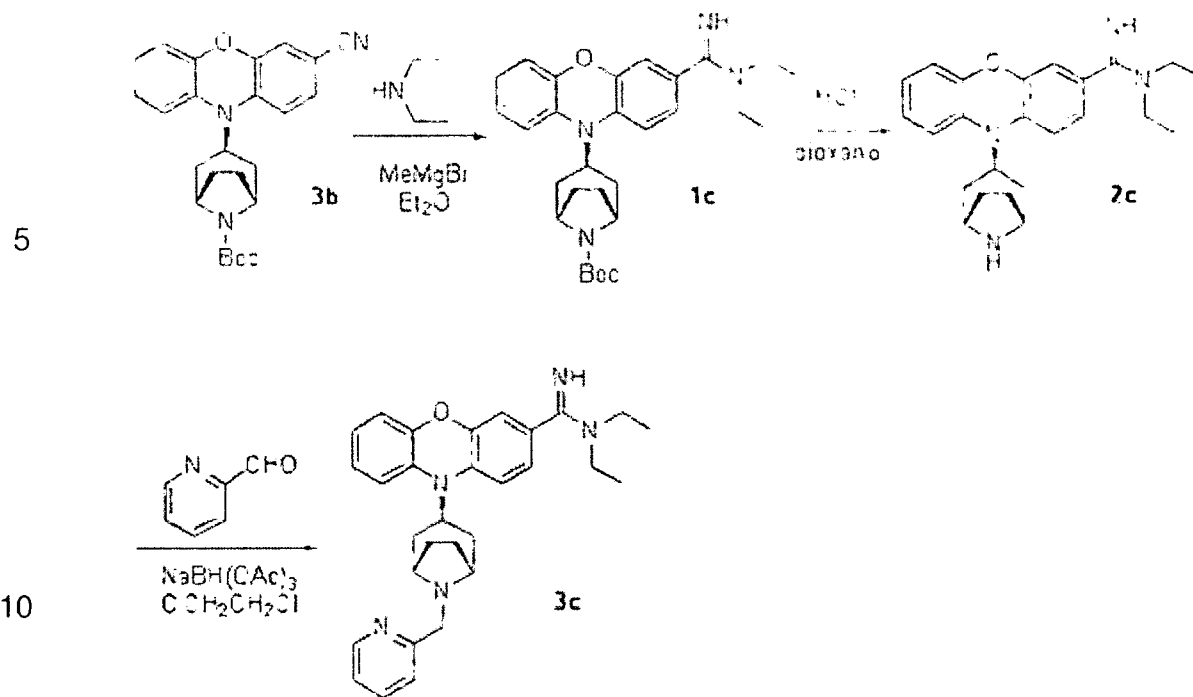
10



8b, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carbonitrilo

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo ter-
15 butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b** por ter-butyl éster del ácido *endo*-3-[3-
(1*H*-tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **4b**,
se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-
fenoxazina-3-carbonitrilo, **8b** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 317.9.

20

EJEMPLO C**Procedimiento 10**

1c, ter-butil éster del ácido *Endo*-3-[3-(*N,N*-Dietil-carbamimidoil)-
fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico

15

A una solución de bromuro de metilmagnesio en dietil éter (3.0 M , 2.4 mL, 7.2 mmoles) bajo nitrógeno se añadió por goteo una solución de dietilamina (0.749 mL, 7.19 mmoles) en dietil éter (2 mL). La mezcla fue

20

calentada a reflujo por 30 min, enfriada a rt, y se añadió una suspensión de ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b** (1.0 g, 2.4 mmoles). La mezcla fue agitada a 40 °C por 2 hr y se añadió agua (10 mL). La capa orgánica fue

separada, y la capa acuosa fue extraída con cloroformo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y evaporadas, dando el compuesto del título ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(*N,N*-dietil-carbamimidoil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-

5 octano-8-carboxílico **1c**. MS *m/z* (MH^+) 491.0. El residuo fue usado como tal para la siguiente reacción.

2c, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-*N,N*-dietil-10*H*-fenoxazina-3-carboxamidina

10

Usando una adaptación del Procedimiento 8, y substituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(*N,N*-Dietil-carbamimidoil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **4b** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico,

15 **4b**, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-*N,N*-dietil-10*H*-fenoxazina-3-carboxamidina, **2c** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH^+) 390.9.

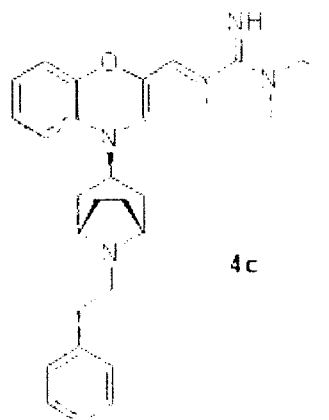
20

3c, Endo-N,N-Dietil-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-

fenoxazina-3-carboxamidina

Usando una adaptación del Procedimiento 8, y sustituyendo
 5 *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-*N,N*-dietil-10*H*-fenoxazina-3-
 carboxamidina, **2c** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-
 il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, se obtuvo el compuesto del título *endo-N,N*-dietil-10-
 (8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-
 carboxamidina, **3c** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 482.0.

10



15

4c, Endo-N,N-Dietil-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-

fenoxazina-3-carboxamidina

20

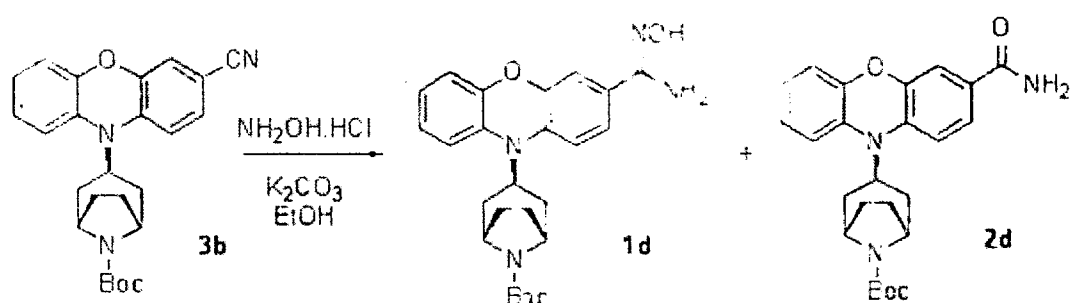
Usando una adaptación del Procedimiento 9, sustituyendo *endo*-
N,N-dietil-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-
 carboxamidina, **3c** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-
 il)-10*H*-fenoxazina, **5b** y fenil acetaldéhidó por 2-piridil carboxaldéhidó, se

obtuvo el compuesto del título *endo-N,N*-dietil-10-(8-fenetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxamidina, **4c** como una sal de TFA. MS m/z (MH^+) 495.0.

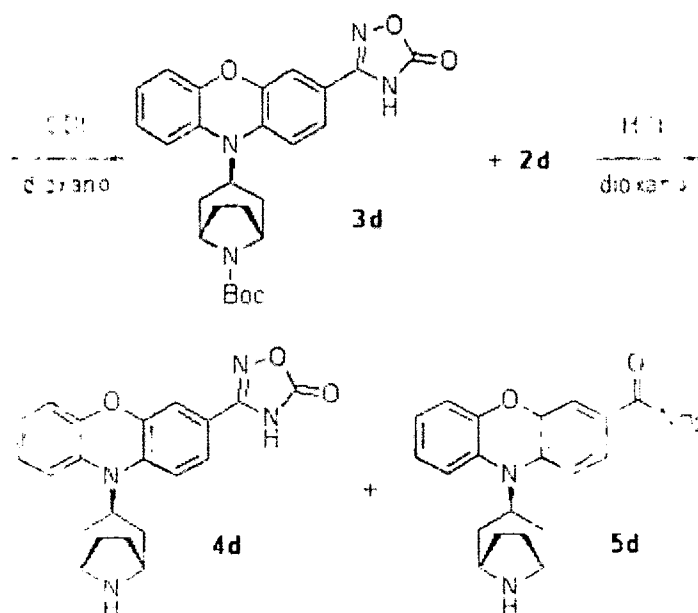
5

EJEMPLO D

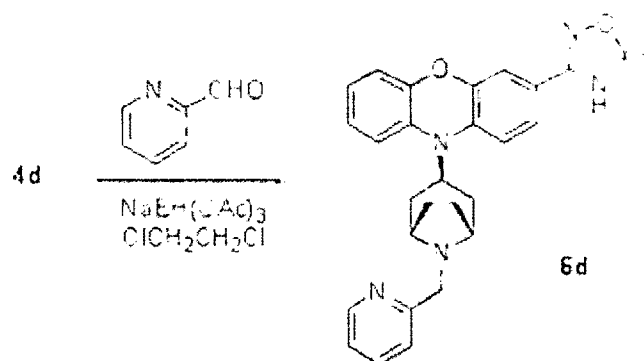
10



15



20



Procedimiento 11

1d, ter-butil éster del ácido *Endo*-3-[3-(*N*-Hidroxicarbamimidoil)-
fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, y 2d ter-butil
éster del ácido *endo*-3-(3-Carbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A una solución de ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b** (1 g; 2.40 mmoles) en etanol (20 mL) se añadieron clorhidrato de hidróxido de amonio (0.5 g; 7.19 mmoles) y carbonato de potasio (0.66 g; 4.78 mmoles), y la mezcla fue calentada a reflujo por 16 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, se añadió agua (20 mL), y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y evaporadas, dando una mezcla de ~ 2:1 de los compuestos del título ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1d** y ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-carbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2d**. La mezcla cruda fue usada como tal en la siguiente reacción. **1d**: MS *m/z* (MH⁺) 451.2., **2d**: MS *m/z* (MH⁺) 458.3.

Procedimiento 12

**3d, ter-butil éster del ácido *Endo*- 3-[3-(5-Oxo-4,5-dihidro-
[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-
carboxílico**

5

A una solución de una mezcla 2:1 de ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1d** y ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-carbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2d** (2.33 mmoles) en dioxano (20 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0.57 g; 3.52 mmoles), y la mezcla se agitó a 110 °C por 4 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y la solución conteniendo una mezcla cruda de ter-butil éster del ácido *endo*- 3-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **3d** (MS *m/z* (MH⁺) 477.1) y ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-carbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2d** fue usada como tal en la siguiente reacción.

5d, Endo- 3-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, y 5d amida del ácido *endo*-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

20

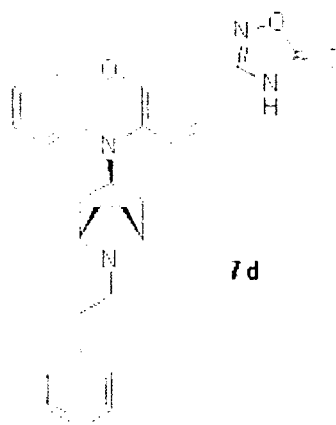
Usando una adaptación del Procedimiento 8, y sustituyendo una mezcla de ter-butil éster del ácido *endo*- 3-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-

[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **3d** y ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-carbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2d** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **4b**,
 5 se obtuvieron los compuestos del título *endo*-3-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, **4d** y amida del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **5d** como sales de TFA. **4d**: MS *m/z* (MH^+) 377.0; **5d**: MS *m/z* (MH^+) 335.9.

10 **6d, Endo-3-[10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo *endo*-3-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-4*H*-
 15 [1,2,4]oxadiazol-5-ona, **4d** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, se obtuvo el compuesto el título *endo*-3-[10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, **6d** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH^+) 467.9.

20



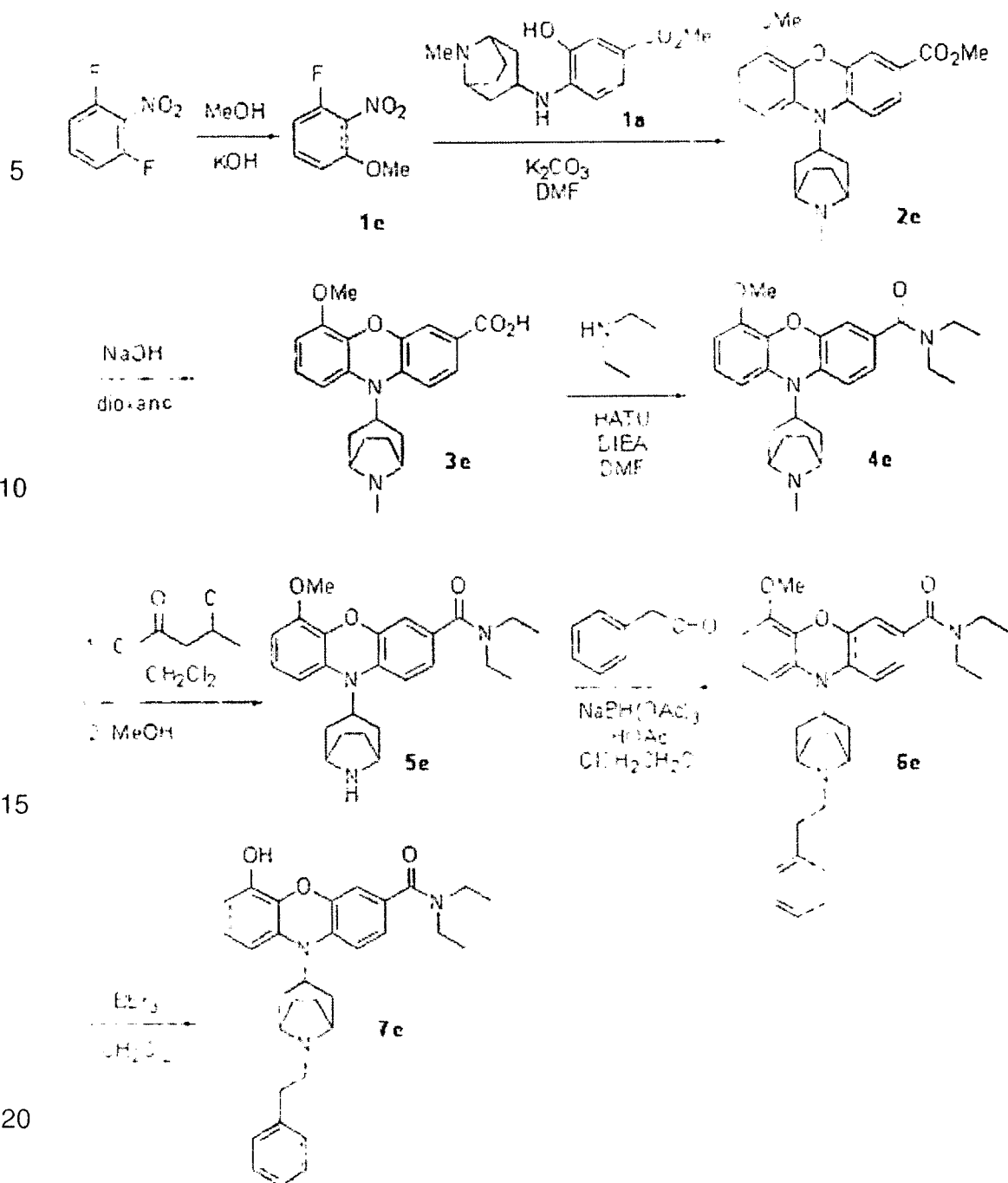
7d, Endo-3-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-

4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo

5 *endo*- 3-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, **4d** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b**, y fenil acetaldehído por 2-piridil carboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *endo*-3-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, **7d** como

10 una sal de TFA MS m/z (MH⁺) 480.9.

EJEMPLO E

Procedimiento 13

1e, 1-Fluoro-3-metoxi-2-nitrobenzeno

A una solución de 2,6-difluoronitrobenzeno (5 g, 32 mmoles) en
5 metanol (50 mL) se añadió hidróxido de potasio (1.8 g, 32.5 mmoles), y la
mezcla se calentó a refluxo por 3 hr. Se añadió agua, y la mezcla fue extraída
con diclorometano. La capa orgánica fue separada, secada, filtrada, y
evaporada para dar 5.1 g (95%) de 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenzeno, **1e**. MS
 m/z (MH^+) 172.

10

2e, metil éster del ácido 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)- 10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 2, y substituyendo 1-
15 fluoro-3-metoxi-2-nitrobenzeno, **1e** por 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo, se obtuvo
el compuesto del título metil éster del ácido 6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-
biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2e** como una sal de TFA y
como una mezcla de los isómeros endo y exo. MS m/z (MH^+) 395.

20

Procedimiento 14**3e, ácido 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico**

5 A una solución de una sal de TFA de metil éster del ácido 6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2e** (270 mg, 0.7 mmoles) en dioxano (15 mL) se añadió hidróxido de sodio (31 mg, 0.77 mmoles) por metil éster del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2a**, se obtuvo el compuesto del título ácido

10 6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **3e** como una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH^+) 381.

4e, dietilamida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

15

 Usando una adaptación del Procedimiento 4, y sustituyendo ácido 6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **3e** por ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **3a**, *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina por trietilamina y

20 HATU por HBTU, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **4e** como una sal de TFA y una mezcla de los isómeros endo y exo. MS m/z (MH^+) 436.

Procedimiento 15**5e, dietilamida del ácido 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenoxazina-3-carboxílico**

5 A una solución de la sal de TFA de dietilamida del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **4e** (110 mg, 0.25 mmoles) en cloruro de metileno (10 mL) fue añadido 1-cloroetil cloroformato (0.58 mL, 0.75 mmoles). La mezcla fue calentada a reflujo por 2h. La mezcla fue evaporada, disuelta en metanol (5 mL), y calentada por 2h

10 a reflujo. Se añadió agua, y la solución fue extraída con cloruro de metileno. La fase orgánica fue separada, evaporada, y purificada via HPLC de fase invertida para dar 69 mg (44.8%) del compuesto del título dietilamida del ácido 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **5e**, como una sal de TFA. MS m/z = 422 (M+1).

15

6e, dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo

20 dietilamina del ácido 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **5e** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b**, y fenil acetaldehído por 2-piridilcarboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-

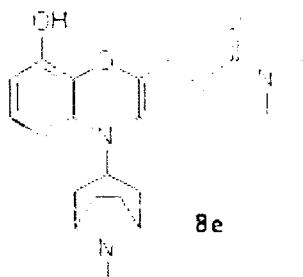
biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **6e** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z = 526 (M+1).

Procedimiento 16

5 **7e, dietilamida del ácido 6-Hidroxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico**

A una solución de sal de TFA de dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico y
 10 dietilamida, **6e** (55 mg, 0.086 mmoles) en 1,2-diclorometano (5 mL) a 0 °C se usó una solución de BBr₃ 1M (0.43 mL, 0.43 mmoles). Se agitó la mezcla por 2 h a rt. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃, y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno, y las fases orgánicas combinadas fueron secadas, filtradas y evaporadas. El residuo fue
 15 purificado vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar 23 mg (42.8%) del compuesto del título dietilamida del ácido 6-hidroxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **7e** como una sal de TFA y como una mezcla de los isómeros endo y exo. MS m/z = 512 (M+1).

20



8e, dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-**10H-fenoxazina-3-carboxílico**

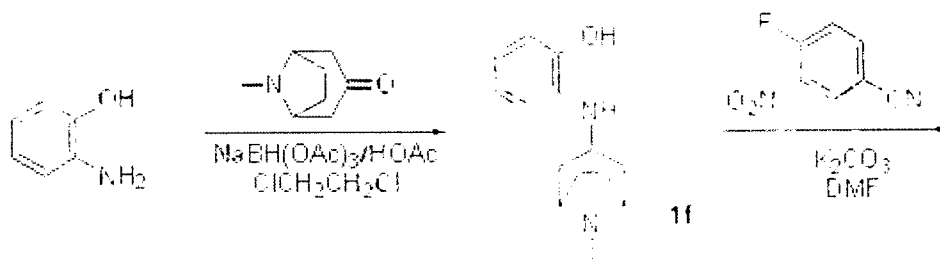
Ussando una adaptación del Procedimiento 16, y sustituyendo la

5 sal de TFA de dietiamida del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **4e** por sal de TFA de dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **6e**, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **8e** como una

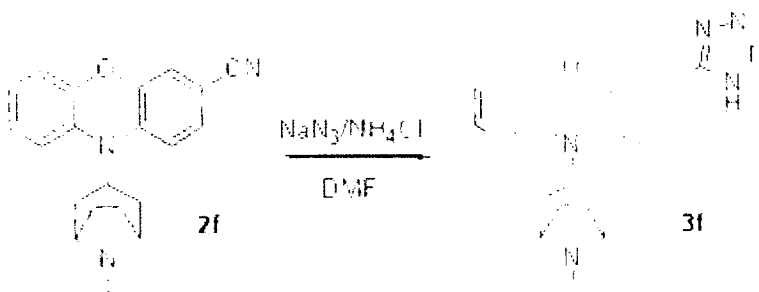
10 sal de TFA y como una mezcla de los isómeros endo y exo después de cromatografía de fase invertida (gradiente de eluyente: acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z (MH^+) 422.

EJEMPLO F

15



20



1f, 2-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-fenol

Usando una adaptación del Procedimiento 5, y sustituyendo 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]-octan-3-ona por ter-butil éster del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título 2-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-fenol, **1f** como una sal de TFA y como una mezcla de los isómeros endo y exo después de cromatografía de fase invertida (gradiente de eluyente: acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z (MH^+) 232.9.

10

2f, 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carbonitrilo

Usando una adaptación del Procedimiento 6, y sustituyendo la sal de TFA de 2-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-fenol, **1f** por ter-butil éster del ácido 3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1b**, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carbonitrilo, **2f** como una mezcla de los isómeros endo y exo. MS m/z (MH^+) 332.0.

20

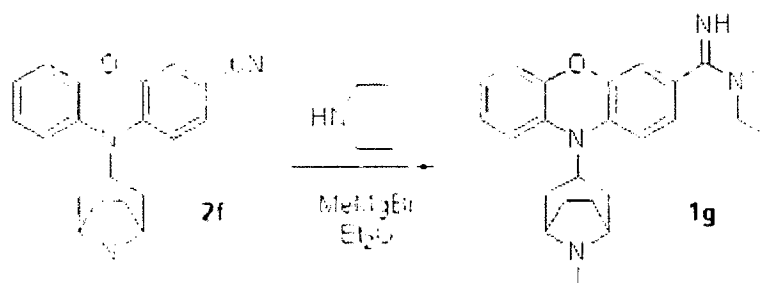
3f, 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-

fenoxazina

Usando una adaptación del Procedimiento 7, y sustituyendo 10-
 5 (8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carbonitrilo, **2f** por ter-
 butil éster del ácido 3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-
 carboxílico, **2b**, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-metil-8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **3f** como una sal de
 TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de cromatografía
 10 de fase invertida (gradiente de eluyente: acetonitrilo en agua conteniendo
 0.1% TFA). MS m/z (MH^+) 375.1.

EJEMPLO G

15

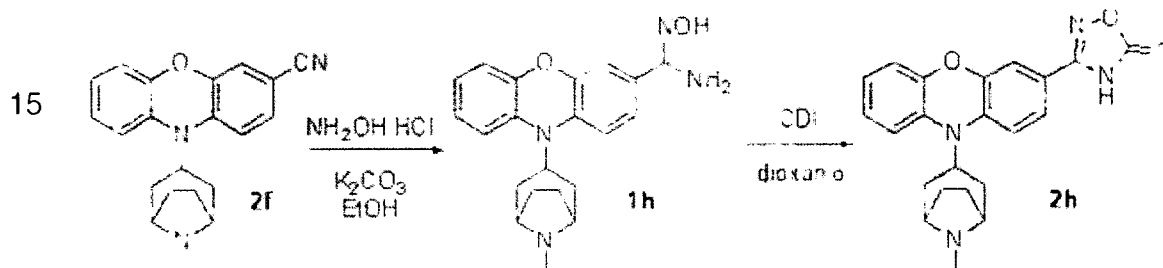


20

1g, N,N-Dietil-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxamidina

Usando una adaptación del Procedimiento 10, y sustituyendo 10-
 5 (8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carbonitrilo, **2f** por ter-
 butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-
 biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**, se obtuvo el compuesto del título *N,N*-
 dietil-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxamidina,
1g como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros *endo* y *exo* después
 10 de cromatografía de fase invertida (gradiente de eluyente: acetonitrilo en agua
 conteniendo 0.1% TFA). MS m/z (MH^+) 405.3.

EJEMPLO H



20 **1h, N-Hidroxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxamidina**

Usando una adaptación del Procedimiento 11, y sustituyendo 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carbonitrilo, **2f** por *tert*-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**, se obtuvo el compuesto del título *N*-Hidroxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxamidina, **1h**. MS *m/z* (MH⁺) 365.0.

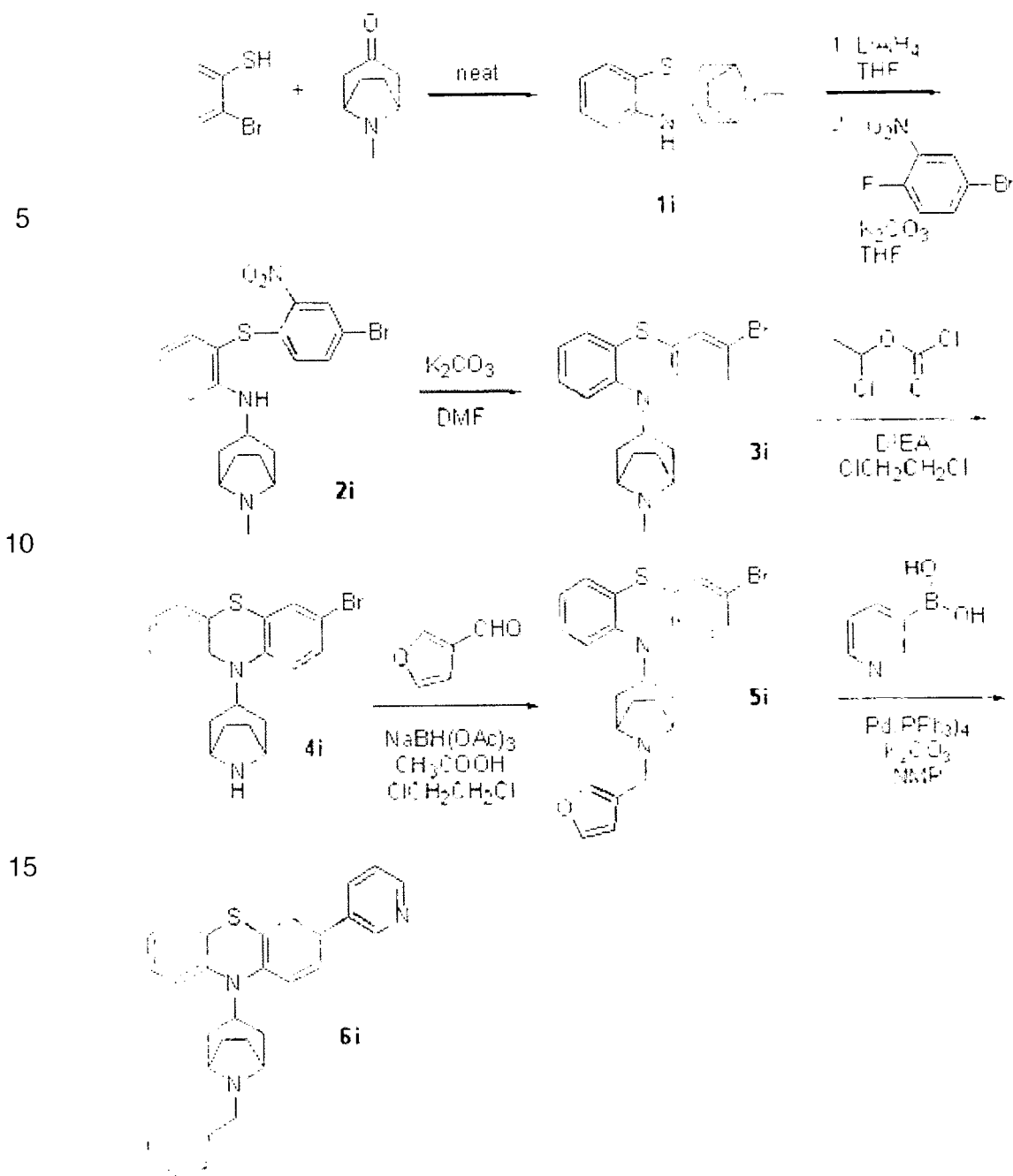
Procedimiento 17

2h, 3-[10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-il]-4*H*-

10

[1,2,4]oxadiazol-5-ona

A una solución de *N*-Hidroxi-10-(8-methyl-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxamidina, **1h** (0.66 g; 1.81 mmoles) en dioxano (20 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0.44 g; 2.71 mmoles), y la mezcla fue agitada a 110 °C por 4 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y que el disolvente se evaporara. El residuo fue purificado vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20 a 45% CH₃CN en H₂O conteniendo 0.1% TFA) para dar 161 mg (17.6%) del compuesto del título 3-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, **2h** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 390.9.

EJEMPLO I

Procedimiento 18

1i, Compuesto Espiro

Una mezcla de 2-aminotiofenol (4.3 mL, 39.9 mmoles) y
5 tropinona (5.6 g, 39.9 mmoles) se agitó y se dejó reposar por 16 h a rt. La
mezcla fue colocada a vacío (<0.3 mm Hg) por 6 h. Un análisis HPLC-MS
reveló ~60% de conversión al compuesto deseado **1i**. El material fue usado
como tal en la siguiente reacción.

10

Procedimiento 19

2i, [2-(4-Bromo-2-nitrofenilsulfanil)-fenil]-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct- 3-il)-amina

A una mezcla obtenida de la reacción previa (Procedimiento 18)
15 se añadió THF (20 mL), y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución
de hidruro de litio aluminio 1M en dietil éter (60 mL, 60 mmoles) en porciones.
Se removió el baño de enfriamiento. Se añadió más THF (60 mL) y se
añadieron 10 mL de solución de hidruro de litio y aluminio 1M. La mezcla se
agitó a rt por 90 min, se enfrió a -78 °C, y se trató con agua (2.6 mL). Se
20 removió el baño de enfriamiento, y se permitió que la mezcla se calentara a rt.
Se añadió una solución de NaOH 1N (10.6 mL), y la mezcla se agitó por 15
min. Se añadieron MgSO₄ (1g) y THF (40 mL), y la mezcla fue filtrada. Al
filtrado se añadió 2-fluoro-5-bromo-nitrobenceno (5.4 mL, 43.8 mmoles), y la

mezcla se agitó por 15 min. La mezcla de reacción fue filtrada, y el sólido fue lavado con THF (3 x 20 mL) y acetato de etilo (4 x 20 mL). Los filtrados combinados fueron evaporados, y el residuo se purificó vía cromatografía de columna de despunte (gradiente de eluyente: 20% EtOAc conteniendo 1% Et₃N en heptano a 20% MeOH conteniendo 1% Et₃N en EtOAc), dando 10 g (55.9%) del compuesto del título [2-(4-bromo-2-nitrofenilsulfanil)-fenil]-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amina, **2i** como una mezcla de los isómeros endo y exo.

10

Procedimiento 20

3i, 3-Bromo-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina

A una solución de [2-(4-bromo-2-nitrofenilsulfanil)-fenil]-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amina, **2i** (9.7 g, 21.6 mmoles) en DMSO (220 mL) se añadió carbonato de potasio (3.3 g, 23.8 mmoles). La mezcla fue calentada bajo una atmósfera de N₂ a 170 °C por 45 min. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, se diluyó con H₂O (250 mL), y se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y evaporada. El residuo fue purificado vía cromatografía de columna de despunte (gradiente de eluyente: 1% Et₃N en EtOAc a 30% MeOH en EtOAc conteniendo 1% Et₃N), dando 1.9 g (21.9%) del compuesto del título 3-bromo-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina, **3i** como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 401.1/403.1.

Procedimiento 21**4i, 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromo-10H-fenotiazina**

A una solución de 3-bromo-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina, **3i** (1.0 g, 2.49 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se añadieron 1-cloroetil cloroformato (807 μ L, 7.5 mmoles) y *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (1.4 mL, 7.97 mmoles). La mezcla fue calentada con reflujo por 2.5 h, se permitió enfriar a rt, y se evaporó. La mezcla fue evaporada y el residuo se disolvió en metanol (15 mL) y se calentó a reflujo por 1 h. Después de

10 trabajar, el residuo fue purificado vía cromatografía de columna de despunte (gradiente de eluyente: 0 a 30% MeOH en EtOAc conteniendo 1% trietilamina) para dar 150 mg de material de arranque recuperado **3i** y 382 mg (66%) del compuesto del título 3-bromo-10-piperidin-4-il-10H-fenotiazina, **4i** como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 387.1/389.1.

15

Procedimiento 22**5i, 3-Bromo-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina**

20 A una solución de 3-bromo-10-piperidin-4-il-10H-fenotiazina, **4i** (11.2 mg; 0.029 mmoles) y 3-furil carboxaldehído (8.4 mg; 0.087 mmoles) en dicloroetano (120 μ L) se añadió ácido acético (5 μ L) y una solución de triacetoxiborohidruro de sodio (12 mg, 0.057 mmoles) en DMF (100 μ). La

mezcla fue agitada a rt por 18 h, se enfrió rápidamente con agua (50 μ L), y se liofilizó. Se obtuvo 3-bromo-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina cruda, **5i** como una mezcla de isómeros endo y exo y fue usada como tal en la siguiente reacción.

5

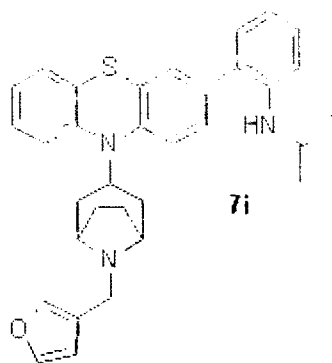
Procedimiento 23

6i, 10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenotiazina

10 Una mezcla de 3-bromo-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina, **5i** (13.5 mg, 0.029 mmoles), ácido 3-piridil borónico (10.7 mg, 0.087 mmoles), carbonato de potasio (12 mg, 0.087 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 2.5 μ moles) en NMP (300 μ L) y H₂O (100 μ L) se calentó a 160 °C por 10 min en un microondas. La mezcla fue absorbida onto

15 en un cartucho SPE de 1g y eluída (eluyente: 10% metanol en acetato de etilo conteniendo 1% trietilamina). El eluyente (~15 mL) se recolectó y se evaporó. El residuo fue purificado vía HPLC de fase invertida (eluyente: acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar el compuesto del título 10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenotiazina, **6i** como una

20 sal de TFA y como una mezcla de los isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 466.2.



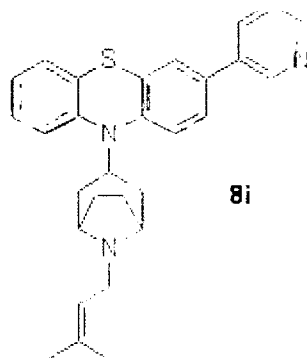
5

7i, N-{2-[10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida

10

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 23, sustituyendo el ácido 2-acetilaminofenil borónico por ácido 3-piridil borónico, se obtuvo el compuesto del título *N*-{2-[10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida, **7i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo exo. MS m/z (MH^+) 522.2.

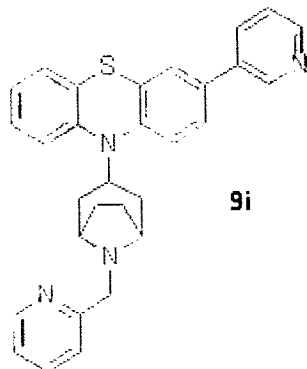
15



20

8i, 10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina

5 Usando una adaptación de los métodos descritos en los
Procedimientos 22 y 23, sustituyendo 3-metil-but-2-enal por 3-furil
carboxaldehído en el Procedimiento 22, se obtuvo el compuesto del título 10-
[8-(3-metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina,
8i como una sal de TFA y una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH^+)
10 454.3.



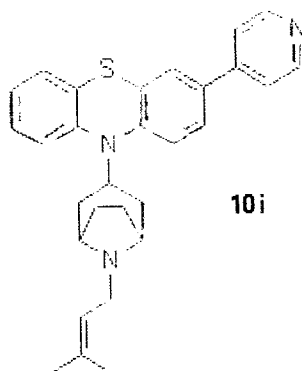
15

9i, 3-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina

20 Usando una adaptación de los métodos descritos en los
Procedimientos 22 y 23, sustituyendo 2-piridil carboxaldehído por 3-furil
carboxaldehído en el Procedimiento 22, se obtuvo el compuesto del título 3-
piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina, 9i

como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH⁺) 477.2.

5



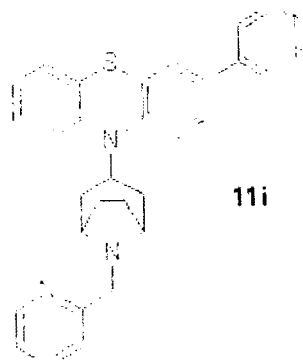
10i, 10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-piridin-4-il-10H-

10

fenotiazina

Usando una adaptación de los métodos descritos en los Procedimientos 22 y 23, sustituyendo 3-metil-but-2-enal por 3-furil carboxaldehído en el Procedimiento 22, y ácido 4-piridil borónico por ácido 3-piridil borónico en el Procedimiento 24, se obtuvo el compuesto del título 10-[8-(3-metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-piridin-4-il-10H-fenotiazina, **10i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH⁺) 454.3.

20

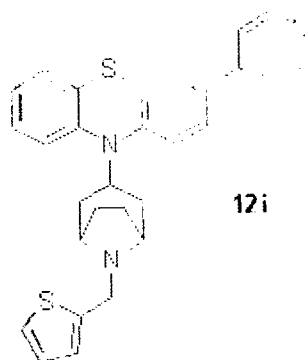


11i, 3-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-

fenotiazina

- 5 Usando una adaptación de los métodos descritos en los Procedimientos 22 y 23, sustituyendo 2-piridil carboxaldehído por 3-furil carboxaldehído en el Procedimiento 22, y ácido 4-piridil borónico por ácido 3-piridil borónico en el Procedimiento 23, se obtuvo el compuesto del título 3-piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina,
- 10 **11i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH^+) 477.3.

15



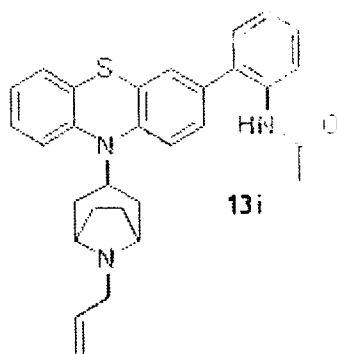
12 i, 3-Piridin-4-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-

20

fenotiazina

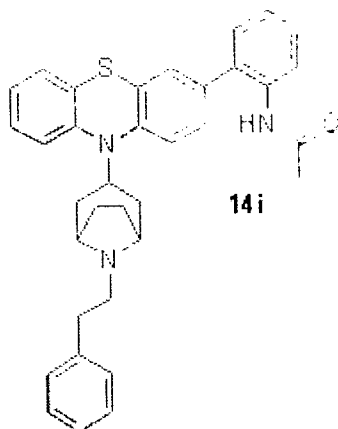
Usando una adaptación de los métodos descritos en los Procedimientos 22 y 23, sustituyendo 2-tiofeno carboxaldehído por 3-furil

carboxaldehído en el Procedimiento 22, y ácido 4-piridil borónico por ácido 3-piridil borónico en el Procedimiento 23, se obtuvo el compuesto del título 3-piridin-4-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina, **12i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 482.2.



13 i, N-{2-[10-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida

Usando una adaptación de los métodos descritos en los Procedimientos 22 y 23, sustituyendo propenal por 3-furil carboxaldehído en el Procedimiento 22, y ácido 2-acetilaminofenil borónico por ácido 3-piridil borónico en el Procedimiento 23, se obtuvo el compuesto del título *N*-{2-[10-(8-alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida, **13i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo.



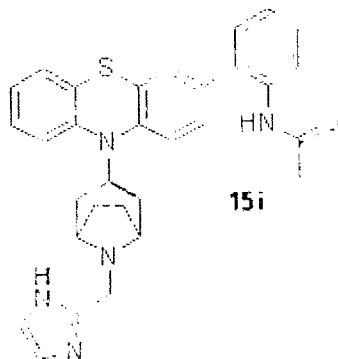
5

14 i, N-{2-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-
fenil}-acetamida

10

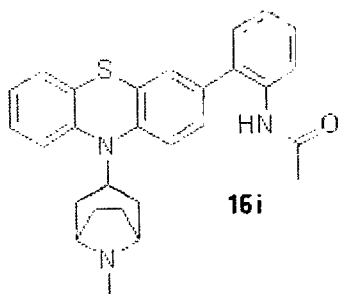
Usando una adaptación para los métodos descritos en los Procedimientos 22 y 23, sustituyendo fenil acetaldehído por 3-furil carboxaldehído en el Procedimiento 22, y ácido 2-acetilaminofenil borónico por ácido 3-piridil borónico en el Procedimiento 23, se obtuvo el compuesto del título *N*-{2-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida, **14i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 546.3.

20



15i, N-(2-{10-[8-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenotiazin-3-il}-fenil)-acetamida

Usando una adaptación de los métodos descritos en los
 5 Procedimientos 22 y 23, sustituyendo 1*H*-imidazol-2-carboxaldehído por 3-furil
 carboxaldehído en el Procedimiento 22, y ácido 2-acetilaminofenil borónico
 por 3-piridil borónico en el Procedimiento 23, se obtuvo el compuesto del título
N-(2-{10-[8-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenotiazin-
 3-il}-fenil)-acetamida, **15i** como una sal de TFA y como una mezcla de
 10 isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 522.3.



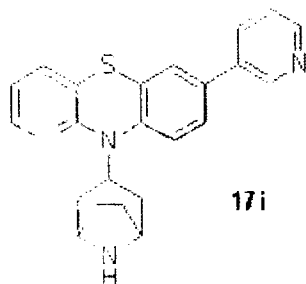
15

16i, N-{2-[10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida

20 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 23, sustituyendo 3-bromo-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-
 fenotiazina, **3i** por 3-bromo-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
 10*H*-fenotiazina, **5i** y ácido 2-acetilaminofenil borónico por ácido 3-piridil

borónico, se obtuvo el compuesto del título *N*-{2-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida, **16i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 456.2.

5

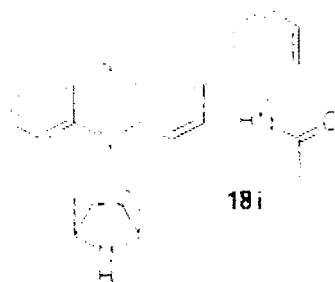


10

17i, 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenotiazina

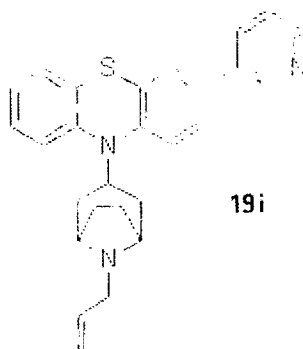
Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 23, sustituyendo 3-bromo-10-piperidin-4-il-10*H*-fenotiazina, **4i** por 3-bromo-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina, **5i**, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenotiazina, **17i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 386.2.

20



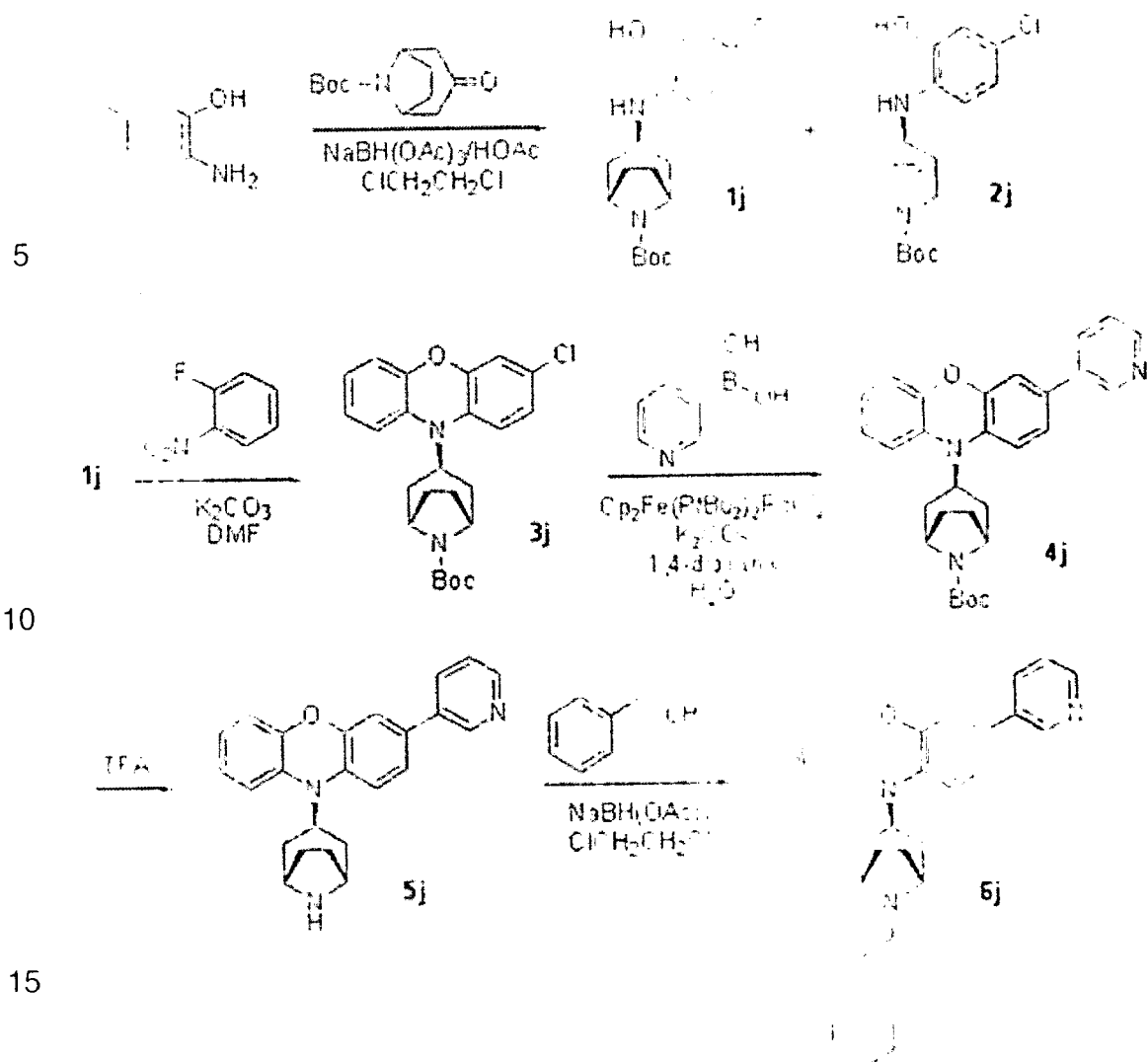
18i, N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 5 23, sustituyendo 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromo-10*H*-fenotiazina, **4i**
 por 3-bromo-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina,
5i y ácido 2-acetilaminofenil borónico por ácido 3-piridil borónico, se obtuvo el
 compuesto del título *N*-{2-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-
 fenil}-acetamida, **18i** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros
 10 endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 442.2.



19 i, 10-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenotiazina

Usando una adaptación de los métodos descritos en los
 20 Procedimientos 22 y 23, sustituyendo 2-propenal por 3-furil carboxaldehído en
 el Procedimiento 22, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-alil-8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenotiazina, **19i** como una sal de TFA y
 como una mezcla de isómeros endo y exo isomers. MS *m/z* (M+18+H) 444.2.

EJEMPLO J

1j, Ter-butil éster del ácido *Endo*-3-(4-Cloro-2-hidroxifenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, y 2j ter-butil éster del ácido *exo*-3-(4-cloro-2-hidroxifenil-amino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo 2-amino-5-clorofenol por metil éster del ácido 4-amino-3-

hidroxibenzoico y ter-butil éster del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo una mezcla 3:1 de los compuestos del título ter-butil éster del ácido *endo*-3-(4-cloro-2-hidroxifenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1j** y ter-butil éster del ácido *exo*-3-(4-cloro-2-hidroxifenil-amino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2j**. Los compuestos **1j** y **2j** fueron separados vía cromatografía de columna de despunte (gradiente de eluyente: 3% a 65% EtOAc en hexano), dando 70% del isómero *endo* **1j** (primer isómero eluído; y 19% del isómero *exo* **2j** (segundo isómero eluído)

10

3j, ter-butil éster del ácido Endo-3-(3-Clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 2, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(4-cloro-2-hidroxifenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1j** por la sal de TFA de metil éster del ácido 3-hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzoico, **1a**, se obtuvo el compuesto del título ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3j**.

20

Procedimiento 24

4j, ter-butil éster del ácido *Endo*-3-(3-Piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

5 A una mezcla de ácido 3-piridil borónico (70.1 mg, 0.57 mmoles),
Cp₂Fe(P-tBu₂)₂PdCl₂ (62 mg, 0.095 mmoles), carbonato de potasio (88 mg,
0.63 mmoles) se añadió una solución de ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-
clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3j** (135 mg,
0.317 mmoles) en dioxano (3 mL, quitándole el gas con argón por 5 min antes
10 de usarlo). La mezcla se calentó a 120 °C por 30 min en un microondas (300
W). Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, se añadieron agua y acetato de
etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se
evaporó para dar 195 mg del compuesto del título crudo ter-butil éster del
ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-
15 carboxílico, **4j**. El material fue usado como tal en la siguiente reacción.

Procedimiento 25

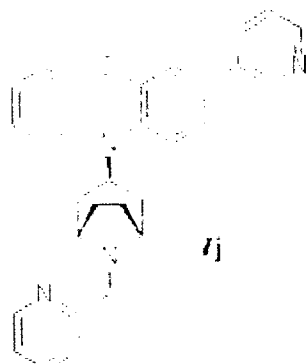
5j, *Endo*-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina

20 El ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-
aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico crudo **4j**, obtenido de la reacción previa,
se trató con TFA (3 mL), y la mezcla fue agitada por 30 min a rt. Se removió
el TFA bajo una corriente de nitrógen, y el residuo se purificó vía HPLC de

fase invertida (gradiente de eluyente: 10% a 30% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). Las fracciones deseadas fueron combinadas, liofilizadas, y disueltas en dietil éter. La solución fue lavada con una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa fue lavada con dietil éter, y las fases combinadas orgánicas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas para dar 58 mg (43% por 2 etapas) del compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina, **5j**. MS *m/z* (MH⁺) 370.2.

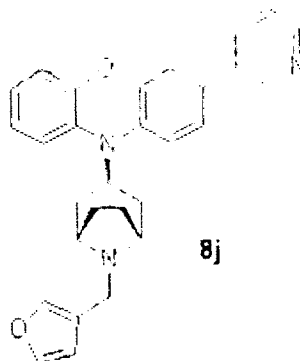
6j, Endo-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina, **5j** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **4b** y fenil acetaldehído por 2-piridilcarboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina, **6j** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 474.2.



7i, Endo-3-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
10H-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 5 9, sustituyendo *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-
 fenoxazina, **5j** por la sal de HCl 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-
 5-il)-10H-fenoxazina, **4b** y 2-piridil carboxaldehído por 2-piridilcarboxaldehído,
 se obtuvo el compuesto del título *endo*-3-piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-
 aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina, **7j** como una sal de TFA. MS *m/z*
 10 (MH⁺) 461.2.

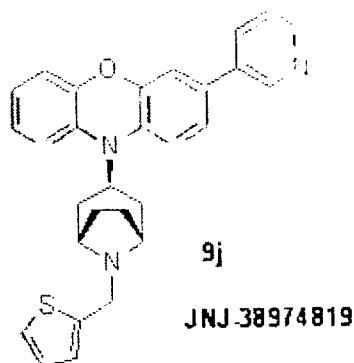


8j, Endo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-
10H-fenoxazina

20 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 9, sustituyendo *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-
 fenoxazina, **5j** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-
 tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **4b** y 3-furaldehído por 2-piridilcarboxaldehído se

obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina, **8j** como una sal de TFA. MS m/z (MH^+) 450.2.

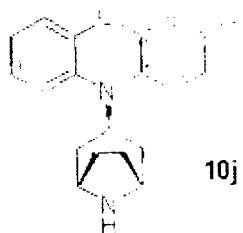
5



10 **9J, Endo-3-Piridin-3-Il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina**

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina, **5j** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **4b** y 2-tiofeno carboxaldehído por 2-piridilcarboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *endo*-3-piridin-3-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina, **9j** como una sal de TFA. MS m/z (MH^+) 466.2.

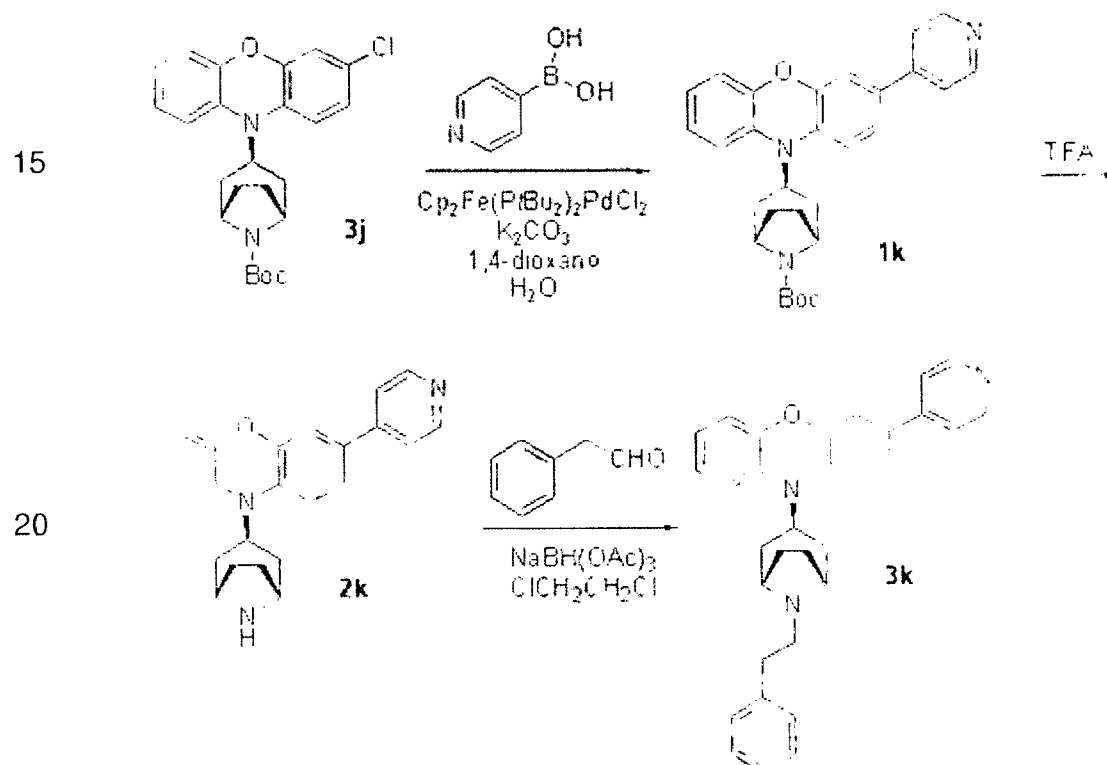
20



10j, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-10H-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-cloro-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3j** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-10H-fenoxazina, **10j** como una sal de TFA después de purificación con HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 327.1.

EJEMPLO K



1k, ter-butil éster del ácido *Endo*-3-(3-Piridin-4-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 5 24, sustituyendo ácido 4-piridil borónico por ácido 3-piridil borónico, se obtuvo el compuesto del título ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-4-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1k**.

2k, *Endo*-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina

10

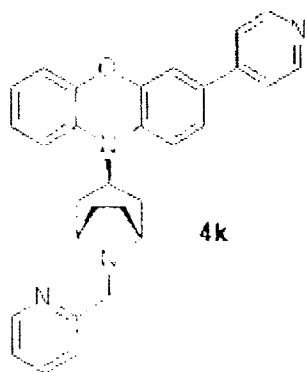
Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-4-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1k** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se
 15 obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina, **2k** como una sal de TFA después de purificación con HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 10% a 30% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 370.2.

20

3k, *Endo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina

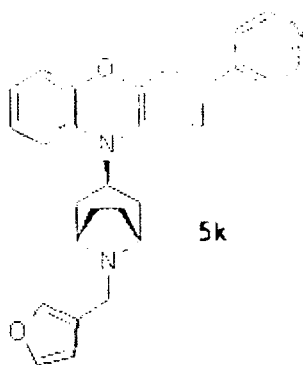
Usando una adaptación del método descrito para el Procedimiento 9, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina, **2k** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **4b** y fenil acetaldehído por 2-piridil carboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina, **3k** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 474.3.

10



15 **4k, Endo-3-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina**

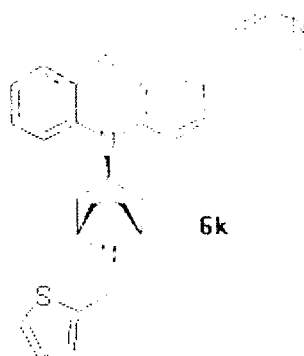
Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina, **2k** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **4b**, se obtuvo el compuesto del título *endo*-3-piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina, **4k** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 461.3.



5

5k, Endo-10-(8-Furan-3-ylmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-yl)-3-piridin-4-yl-10H-fenoxazina

10 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-yl)-3-piridin-4-yl-10H-fenoxazina, **2k** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-yl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)-10H-fenoxazina, **4b** y 3-furaldehído por 2-piridilcarboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-furan-3-
15 ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-yl)-3-piridin-4-yl-10H-fenoxazina, **5k** como una sal de TFA. MS m/z (MH^+) 450.3.



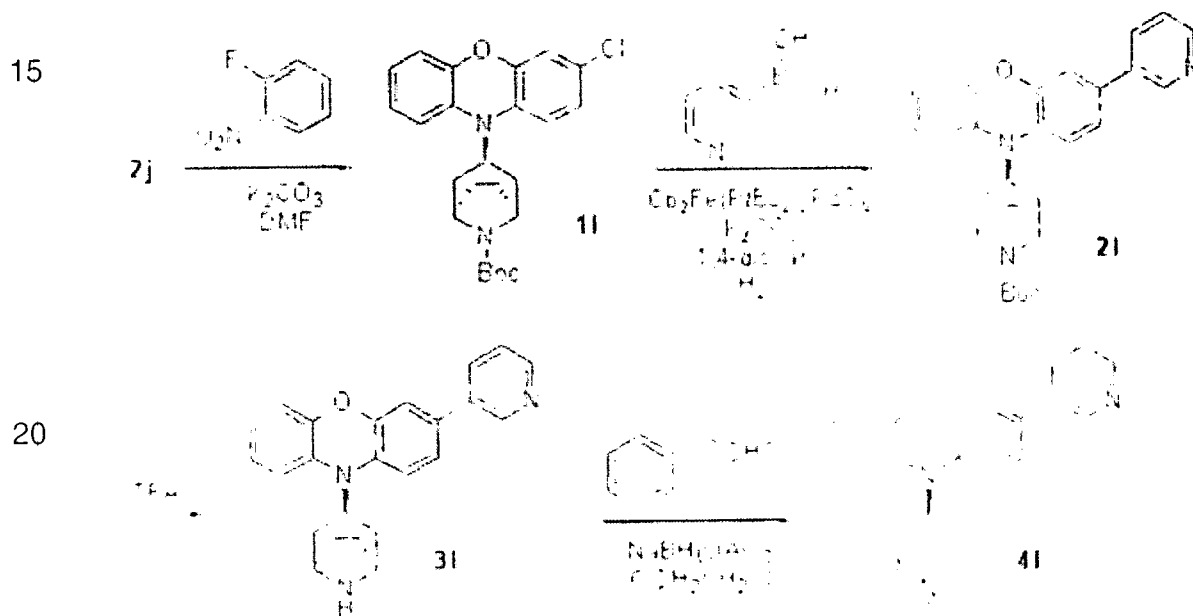
20

6k, Endo-3-Piridin-4-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-

10H-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 5 9, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-
 4-il-10H-fenoxazina, **2k** por la sal de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-
 tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **4b** y 2-tiofeno carboxaldehído por 2-
 piridilcarboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *endo*-3-piridin-4-il-10-
 (8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina, **6k** como una sal
 10 de TFA. MS m/z (MH^+) 466.2.

EJEMPLO L



1l, ter-butil éster del ácido Exo-3-(3-Clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 2, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(4-cloro-2-hidroxifenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2j** por la sal de TFA de metil éster del ácido 3-hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzoico, **1a**, se obtuvo el compuesto del título ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1l**.

10

2l, ter-butil éster del ácido Endo- 3-(3-Piridin-4-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 24, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1l** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3j**, se obtuvo el compuesto del título ter-butil éster del ácido 3-(3-piridin-4-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2l**.

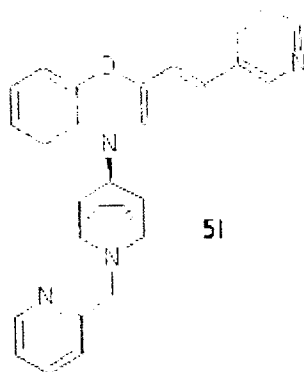
20

3l, ter-butil éster del ácido Exo-3-(3-Piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2l** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se obtuvo el compuesto del título ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3l** como una sal de TFA después de purificación con HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 10% a 30% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 370.2.

4l, Exo-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo la sal de TFA de ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3l** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **4b** y fenil acetaldehído por 2-piridil carboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina, **4l** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 474.3.



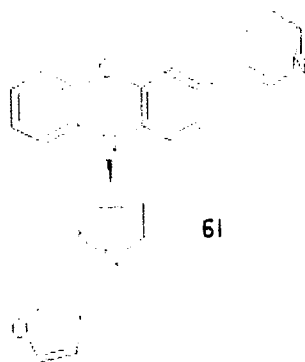
5

5I, Exo-3-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina

10 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo la sal de TFA de ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3I** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **4b**, se obtuvo el compuesto del título *exo*-3-piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-

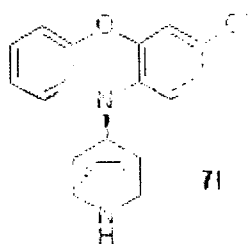
15 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina, **5I** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 461.3.

20



6l, Exo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-**fenoxazina**

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo la sal de TFA de ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3l** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **4b** y 3-furaldehído por 2-piridil carboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10*H*-fenoxazina, **6l** como una sal de TFA. MS *m/z* (MH⁺) 450.2.

**7l, Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-10H-fenoxazina**

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-cloro-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1l** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-3-il)-3-cloro-10*H*-fenoxazina, **7l** como una sal de TFA después de purificación con HPLC

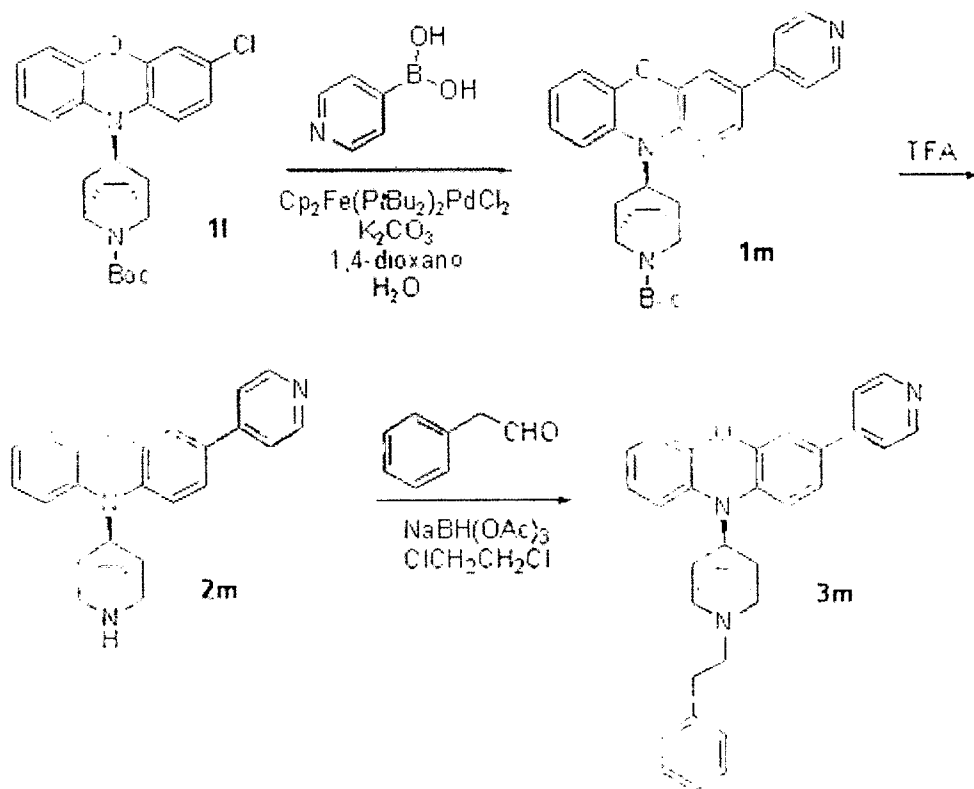
de fase invertida (eluyente: CH₃CN rn agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 327.1.

EJEMPLO M

5

10

15



1m, ter-butil éster del ácido *Exo*- 3-(3-Piridin-4-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

20

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 24, sustituyendo ácido 4-piridil borónico por ácido 3-piridil borónico, se obtuvo

el compuesto del título ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-piridin-4-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1m**.

2m, Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina

5

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-piridin-4-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1l** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se
 10 obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina, **2m** como una sal de TFA después de purificación con HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 10% a 30% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 370.2.

15

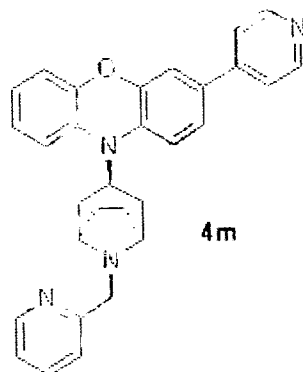
3m, Exo-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo la sal de TFA de *exo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-
 20 4-il-10H-fenoxazina, **2m** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **4b** y fenil acetaldehído por 2-piridil carboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-fenetil-8-aza-

biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina, **3m** como una sal de TFA.

MS m/z (MH^+) 474.3.

5

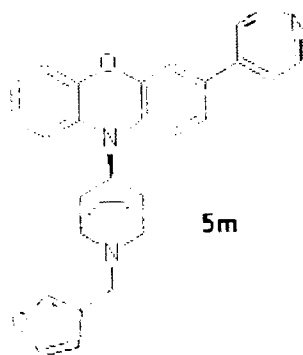


10

4m, Exo-3-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 9, sustituyendo la sal de TFA de *exo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina, **2m** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **4b**, se obtuvo el compuesto del título *exo*-3-piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina, **4m** como una sal de TFA. MS m/z (MH^+) 461.2.

20

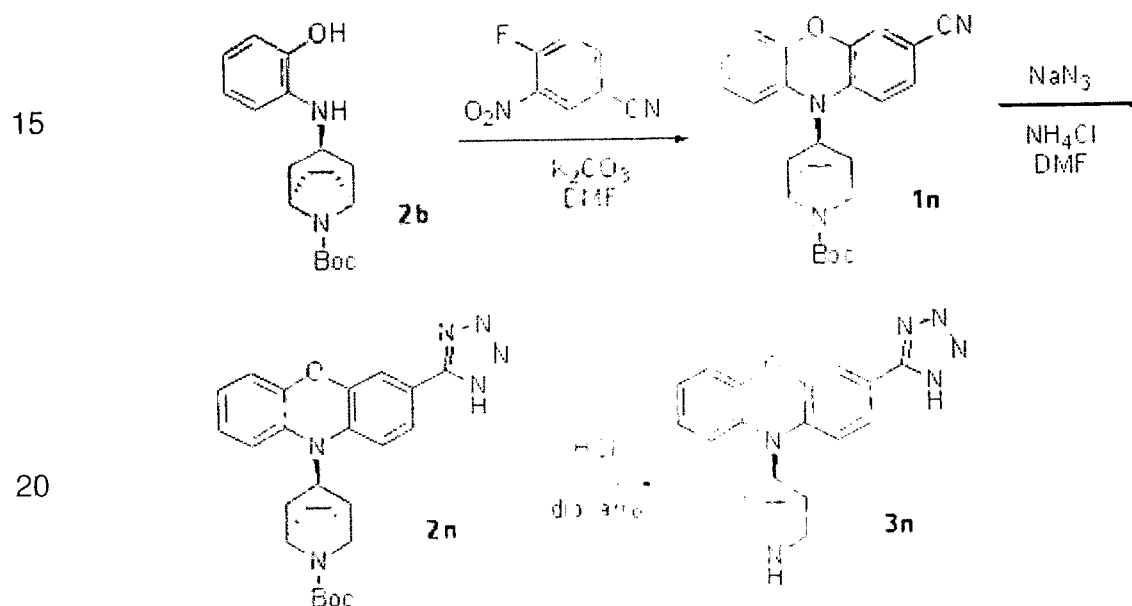


5m, Exo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-

10H-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 5 9, sustituyendo la sal de TFA de *exo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-
 4-il-10H-fenoxazina, **2m** por la sal de HCl de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-
 (1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **4b** y 3-furaldehído por 2-piridil
 carboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-furan-3-ilmetil-8-
 aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina, **5m** como una sal de
 10 TFA. MS m/z (MH^+) 450.2.

EJEMPLO N



**1n, ter-butil éster del ácido Exo- 3-(3-Ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
5 6, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2b** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(2-
hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1b**, se obtuvo el
compuesto del título ter-butil éster del ácido *exo*- 3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-
aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1n**. MS *m/z* (MH⁺) 439.9.

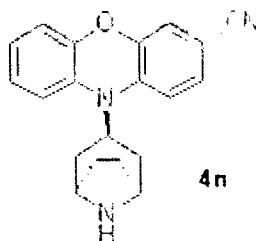
10

**2n, ter-butil éster del ácido Exo-3-[3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-
aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
15 7, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1n** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-
ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**, se obtuvo
el compuesto del título ter-butil éster del ácido *exo*-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)-
fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2n**. MS *m/z* (MH⁺)
20 460.9.

3n, Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 8, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **2n** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **4b**, se obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **3n** como una sal de TFA después de la purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 360.9.



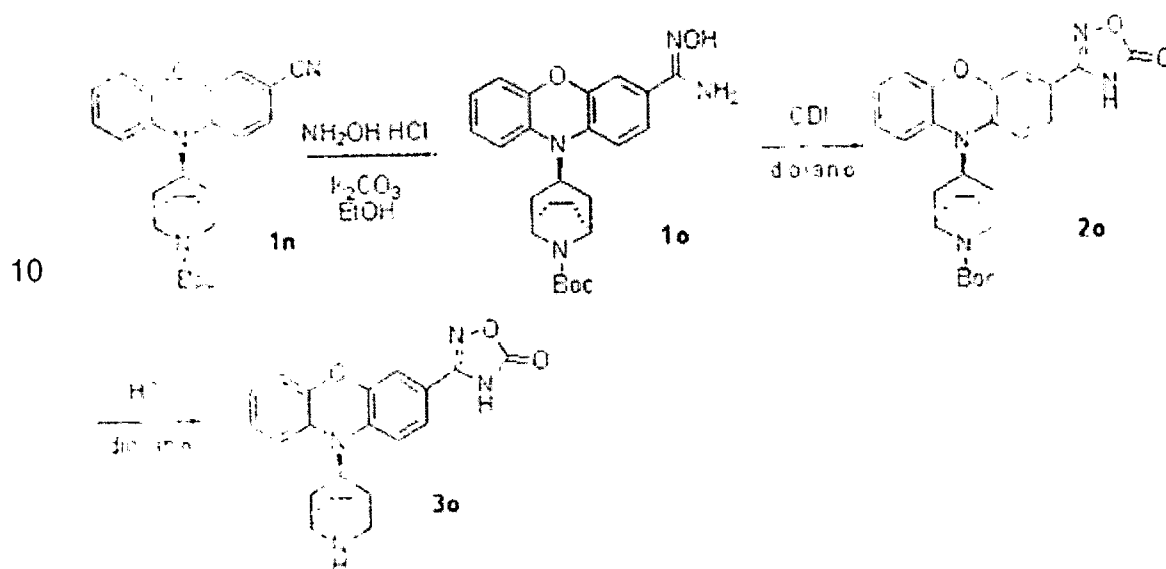
15

4n, Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazine-3-carbonitrilo

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1n** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, y usando una solución de TFA;CH₂Cl₂ 1:1 en lugar de TFA puro, se obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-

carbonitrilo, **4n** como una sal de TFA después de purificación con HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 317.9.

5

EJEMPLO O

15

1o, ter-butil éster del ácido *Exo*-3-[3-(*N*-Hidroxicarbamimidoil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

20

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 11, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1n** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**, se obtuvo

el compuesto del título ter-butil éster del ácido *exo*-3-[3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1o**. MS *m/z* (MH⁺) 450.9.

5 **2o, ter-butil éster del ácido *Exo*-3-[3-(5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

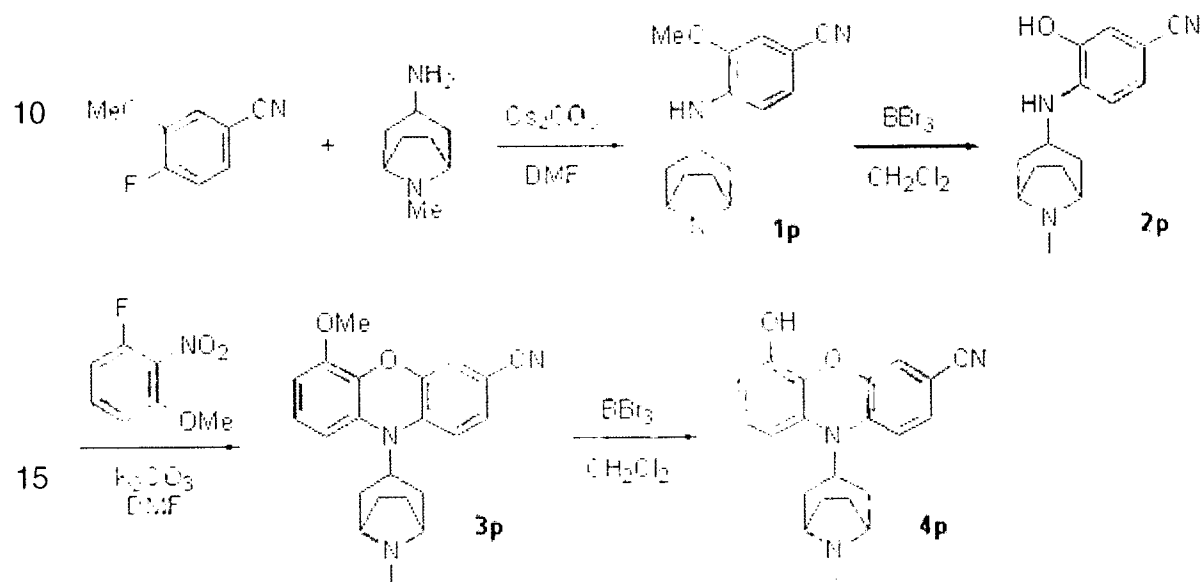
Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 12, sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-[3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1o** por la mezcla de ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1d** y ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-carbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2d**, se obtuvo el compuesto del título *exo*-3-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2o**.

3o, *Exo*-3-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

20 Usando una adaptación del Procedimiento 8, y sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2o** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]-

octane-8-carboxílico, **4b**, se obtuvo el compuesto del título *exo*-3-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, **3o** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* 5 (MH⁺) 376.8.

EJEMPLO P



1p, 3-Metoxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzonitrilo

20 Usando una adaptación del Procedimiento 2, sustituyendo 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina por la sal de TFA de metil éster del ácido 3-hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzoico, **1a**, 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno, **1e** por 2-fluoronitrobenceno, y carbonato de

cesio por carbonato de potasio, se obtuvo el compuesto del título 3-metoxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzonitrilo, **1p** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de la purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en
 5 agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 272 (M+1).

2p, 3-Hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzonitrilo

Usando una adaptación del Procedimiento 13, sustituyendo la sal
 10 de TFA de 3-metoxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzonitrilo, **1p** por la sal de TFA de dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **6e**, se obtuvo el compuesto del título 3-hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzonitrilo, **2p** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y
 15 exo después de la purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 258 (M+1).

3p, 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-

20

carbonitrilo

Usando una adaptación del Procedimiento 2, sustituyendo la sal de TFA de 3-hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzonitrilo,

2p por la sal de TFA de metil éster del ácido 3-hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzoico, **1a**, y 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno, **1e** por 2-fluoronitrobenceno, se obtuvo el compuesto del título 6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carbonitrilo, **3p** como una
 5 sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de la purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z*= 362 (M+1).

4p, 6-Hidroxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carbonitrilo

Usando una adaptación del Procedimiento 13, sustituyendo la sal de TFA de 6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carbonitrilo, **3p** por la sal de TFA de dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **6e**, se obtuvo
 15 el compuesto del título 6-hidroxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carbonitrilo, **4p** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de la purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA).
 20 MS *m/z*= 348 (M+1).

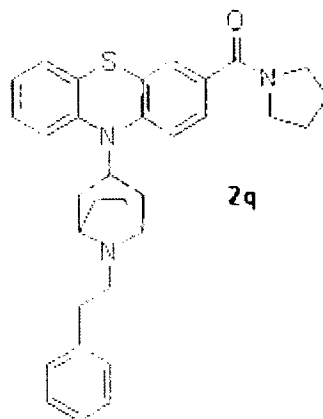


15

164

disuelto en THF (0.4 mL), y se añadieron pirrolidina (19 μ L, 0.15 mmoles), Mo(CO)₆ (16 mg, 0.06 mmoles), catalizador de Herrmann (6 mg, 0.006 mmoles), y DBU (27 μ L, 0.18 mmoles). La mezcla se irradió en un horno de microondas a 150 °C por 15 min. La mezcla se evaporó, y el residuo fue
 5 purificado vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar [10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona, **1q** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 486.2.

10

**2q**

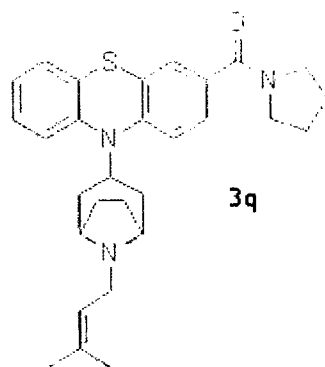
15

2q, [10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona

Usando una adaptación del Procedimiento 26, sustituyendo fenil
 20 acetaldehído por 3-furaldehído, se obtuvo el compuesto del título [10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona, **2q** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después

de purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 510.3 (M+1).

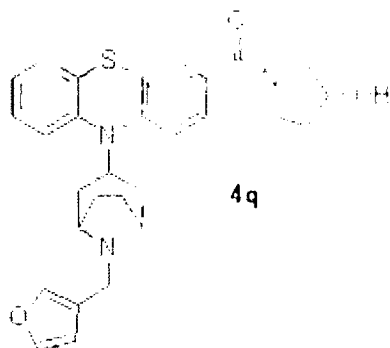
5



10 **3q, {10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10H-fenotiazin-3-il}-pirrolidin-1-il-metanona**

Usando una adaptación del Procedimiento 26, sustituyendo 3-metil-but-2-enal por 3-furaldehído, se obtuvo el compuesto del título {10-[8-(3-metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10H-fenotiazin-3-il}-pirrolidin-1-il-metanona, **3q** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 474.2 (M+1).

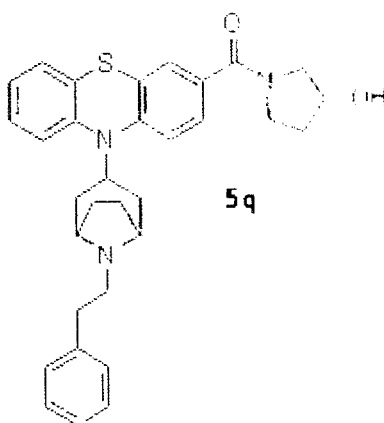
20



4q, [10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-
(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona

5 Usando una adaptación del Procedimiento 26, sustituyendo 3-hidroxipirrolidina por pirrolidina, se obtuvo el compuesto del título [10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona, **4q** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de
 10 eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 502.2 (M+1).

15

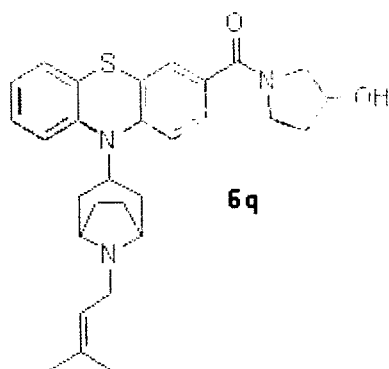


5q, Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
fenotiazin-3-il]-metanona

20

Usando una adaptación del Procedimiento 26, sustituyendo fenil acetaldehído por 3-furaldehído y 3-hidroxipirrolidina por pirrolidina, se obtuvo

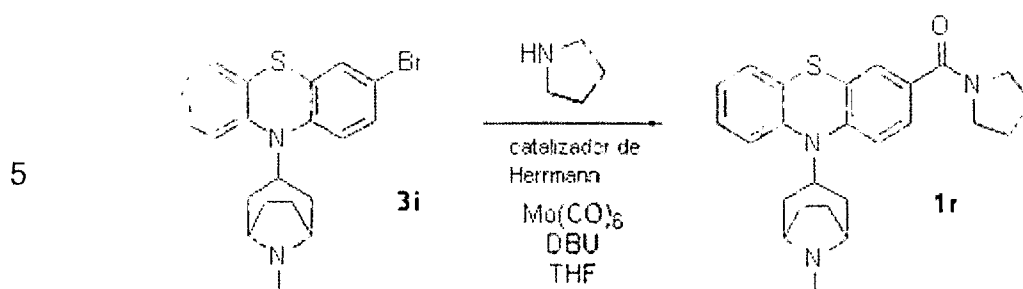
el compuesto del título (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-metanona, **5q** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua
5 conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 526.2 (M+1).



10

6q, {10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenotiazin-3-il}-(3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

15 Usando una adaptación del Procedimiento 26, sustituyendo 3-metil-but-2-enal por 3-furaldehído y 3-hidroxipirrolidina por pirrolidina, se obtuvo el compuesto del título {10-[8-(3-metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenotiazin-3-il}-(3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona, **6q** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de
20 purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 490.2 (M+1).

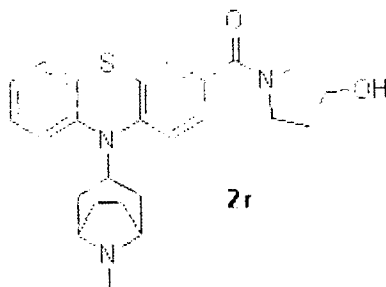
EJEMPLO R**Procedimiento 27**

10 **1r, [10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona**

A una solución de 3-bromo-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina, **3i** (15 mg, 0.04 mmoles) en THF (0.3 mL) se añadió

15 pirrolidina (12 μ L, 0.15 mmoles), Mo(CO)₆ (16 mg, 0.06 mmoles), catalizador de Herrmann (6 mg, 0.006 mmoles), y DBU (27 μ L, 0.18 mmoles), y la mezcla se irradió en un horno de microondas a 150 °C por 15 min. La mezcla fue evaporada, y el residuo fue purificado vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar [10-(8-metil-8-

20 aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona, **1r** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 420.2.

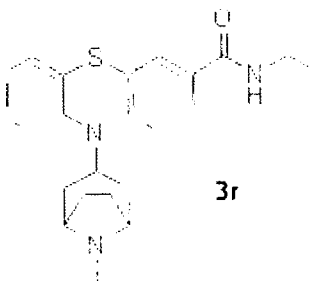


5

2r, (3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-metanona

10 Usando una adaptación del Procedimiento 27, sustituyendo 3-hidroxipirrolidina por pirrolidina, se obtuvo el compuesto del título (3-hidroxipirrolidin-1-il)-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-metanona, **2r** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y

15 eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 436.2 (M+1).

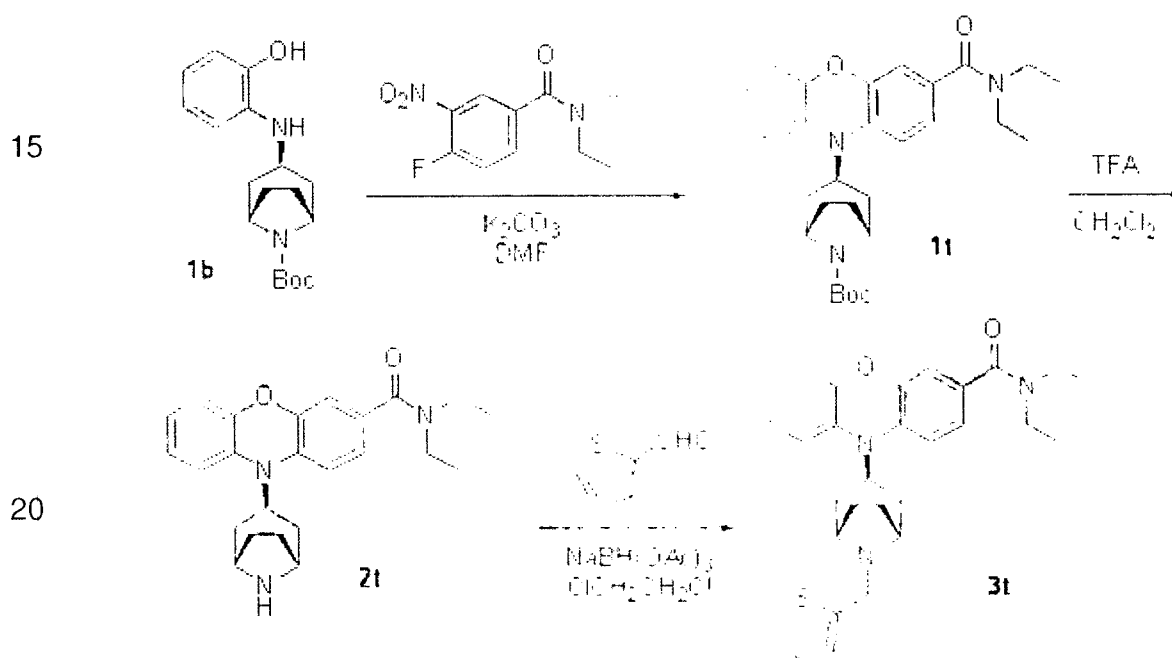


20

3r, etilamida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carboxílico

- 5 Usando una adaptación del Procedimiento 27, sustituyendo etilamina por pirrolidina, se obtuvo el compuesto del título etilamida del ácido 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carboxílico, **3r** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo después de purificación vía HPLC de fase invertida (gradiente de eluyente: 20% a 45% CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z = 394.2 (M+1).

EJEMPLO T



**1t, ter-butil éster del ácido Endo-3-(3-Dietilcarbamoil-fenoxazin-10-il)-8-
aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

5 Usando una adaptación del Procedimiento 6, y sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1b** por ter-butil éster del ácido 3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1b**, se obtuvo el compuesto del título ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-dietilcarbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1t**. El producto crudo se uso como tal en la
10 siguiente reacción.

2t, dietilamida del ácido Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

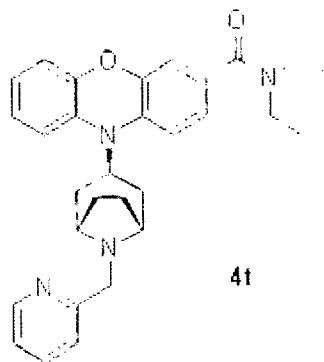
15 Usando una adaptación del Procedimiento 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-dietilcarbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1t** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, y
20 usando una solución al 25% de TFA en cloruro de metileno en lugar de TFA puro, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2t** como una sal de TFA

después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z (MH⁺) 392.1.

3t, dietilamida del ácido *Endo*-10-(8-Tiofen-2-ilmetil-8-aza-

biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

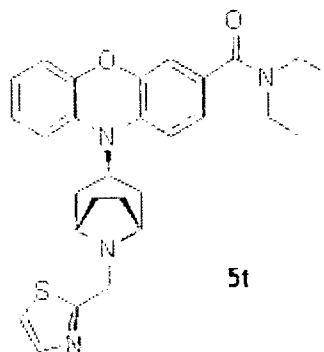
Usando una adaptación del Procedimiento 9, y substituyendo dietilamida del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2t** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b**, tiofeno-2-carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido *endo*-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **3t** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z (MH⁺) 488.1.



4t, dietilamida del ácido Endo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo
 5 dietilamida del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2t** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b**, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahydrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido *endo*-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **4t** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 483.1.

15



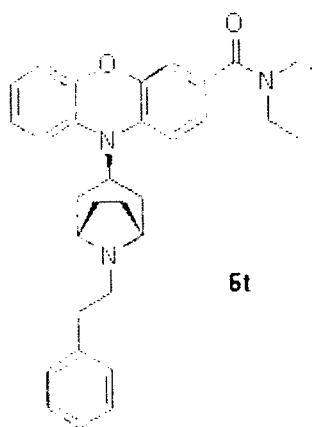
5t, dietilamida del ácido Endo-10-(8-Tiazol-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

20

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo dietilamina del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-

carboxílico, **2t** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, tiazol-2-ilmetil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido *endo*-10-(8-tiazol-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **5t** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 489.1.

10



15

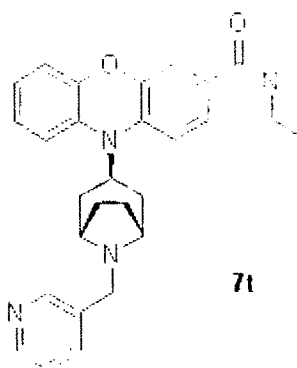
6t, dietilamida del ácido *Endo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico

20

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo dietilamida del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **2t** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, fenil acetaldehído por 2-piridil carboxaldehído,

triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloro-etano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido *endo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **6t** como una sal de TFA después de purificación vía

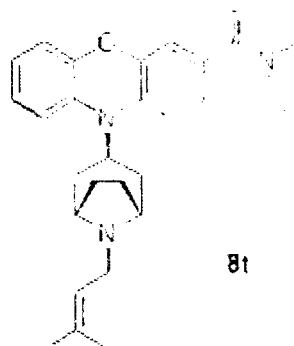
5 HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA).



7t, dietilamida del ácido *Endo*-10-(8-Piridin-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico

15 Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo dietilamida del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **2t** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, 3-piridil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y

20 tetrahidrofurano por dicloro-etano, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-piridin-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **7t** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente:CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 483.1.

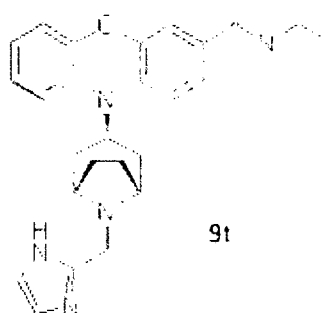


5

8t, dietilamida del ácido *Endo*-10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo dietilamina del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **2t** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, 3-metil-but-2-enil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahydrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido *endo*-10-[8-(3-metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **8t** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 460.1.

20

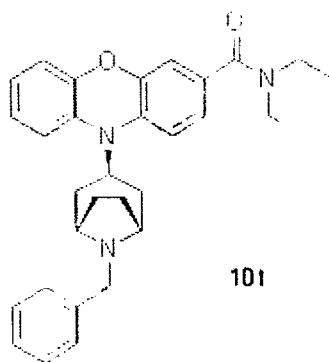


9t

9t, dietilamida del ácido *Endo*-10-[8-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo
 5 dietilamida del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **2t** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, 1*H*-imidazol-2-ilmetil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo
 10 el compuesto del título dietilamida del ácido *endo*-10-[8-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenoxazino-3-carboxílico, **9t** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 472.1.

15



20

10t, dietilamida del ácido *Endo*-10-(8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-

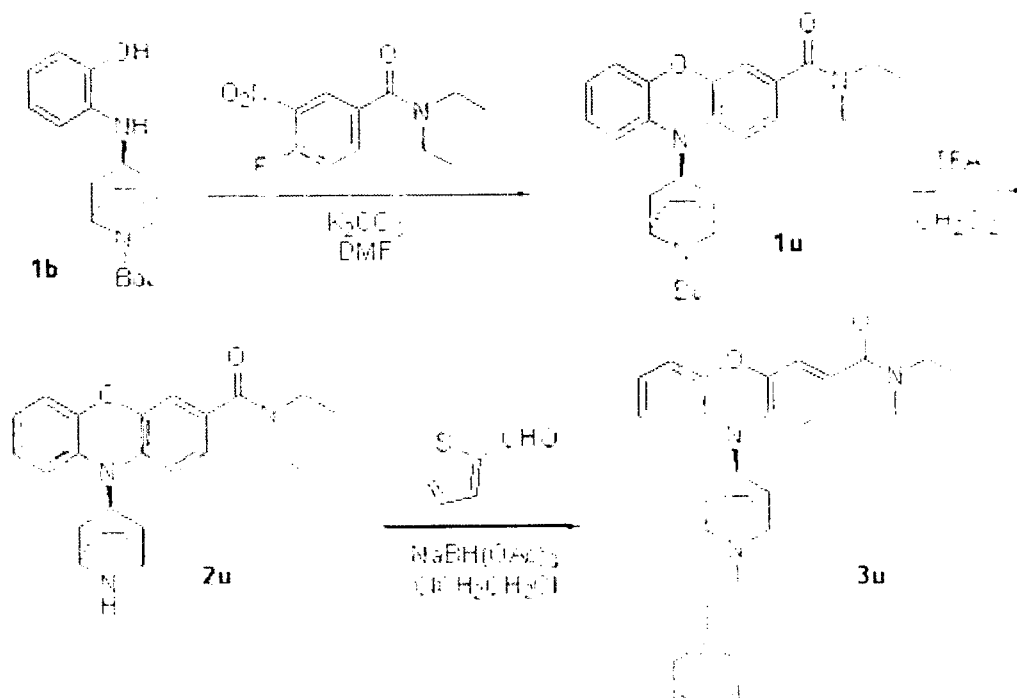
10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo
 5 dietilamida del ácido *endo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-
 carboxílico, **2t** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-
 10H-fenoxazina, **5b**, benzaldehído por 2-piridil carboxaldehído,
 triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y
 tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida
 10 del ácido *endo*-10-(8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-
 carboxílico, **10t** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de
 fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z*
 (MH⁺) 482.1.

15

EJEMPLO U

20



**1u, ter-butil éster del ácido Exo-3-(3-Dietilcarbamoil-fenoxazin-10-il)-8-
aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

Usando una adaptación del Procedimiento 6, y sustituyendo ter-
5 butil éster del ácido *exo*-3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-
carboxílico, **2b** por ter-butil éster del ácido 3-(2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1b**, se obtuvo el compuesto del título ter-
butil éster del ácido *exo*-3-(3-dietilcarbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1u**. El material crudo fue usado como tal en
10 la siguiente reacción.

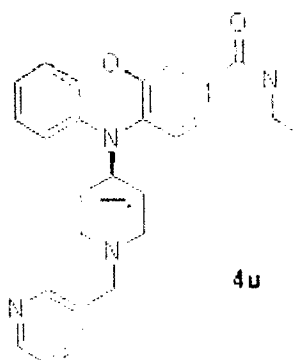
**2u, dietilamida del ácido Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
fenoxazina-3-carboxílico**

15 Usando una adaptación del Procedimiento 25, sustituyendo ter-
butil éster del ácido *exo*-3-(3-dietilcarbamoil-fenoxazin-10-il)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1u** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-
piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, y
usando una solución al 25% de TFA en cloruro de metileno en lugar de TFA
20 puro, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido *exo*-10-(8-aza-
biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2u** como una sal de TFA
después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua
conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 392.1.

3u, dietilamida del ácido Exo-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo
 5 dietilamida del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-
 carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-
 10H-fenoxazina, **5b**, fenil acetaldehído por 2-piridil carboxaldehído,
 triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y
 tetrahydrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida
 10 del ácido *exo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-
 carboxílico, **3u** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de
 fase invertida (eluyente:CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z*
 (MH⁺)

15



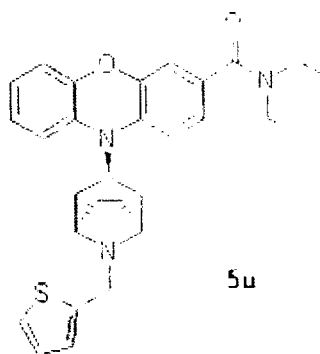
20

4u, dietilamida del ácido Exo-10-(8-Piridin-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo
 5 dietilamida del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b**, 3-piridil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahydrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida
 10 del ácido *exo*-10-(8-piridin-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **4u** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente:CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA).
 MS *m/z* (MH⁺) 483.1.

15

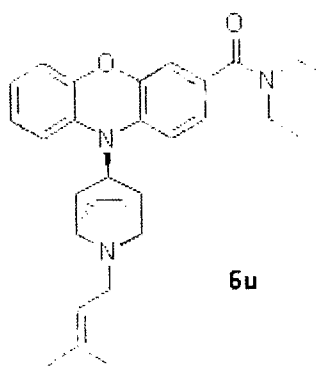
20



5u, dietilamida del ácido Exo-10-(8-Tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo
 5 dietilamida del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b**, tiofeno-2-carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida
 10 del ácido *exo*-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **5u** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 488.1.

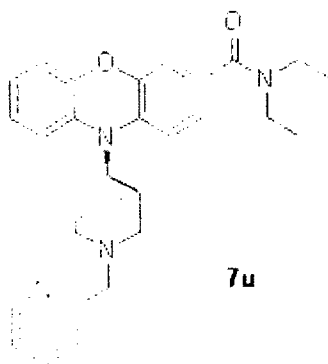
15



20

6u, dietilamida del ácido Exo-10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10H-fenoxazina-3-carboxílico

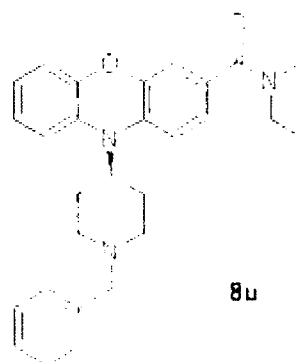
Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo dietilamina del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b**, 3-metil-but-2-enil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamida del ácido *exo*-10-[8-(3-metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **6u** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 460.1.



7u, dietilamida del ácido Exo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-
biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo
 5 dietilamida del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-
 carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-
 10H-fenoxazina, **5b**, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por
 triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo
 el compuesto del título dietilamida del ácido *exo*-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-
 10 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **7u** como una sal de TFA
 después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua
 conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 483.1.

15



20

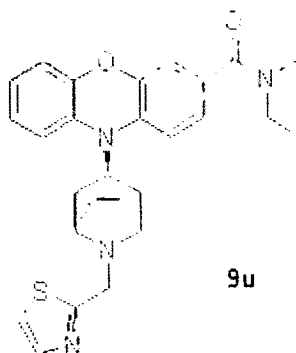
8u, dietilamida del ácido Exo-10-(8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-**10H-fenoxazina-3-carboxílico**

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo

5 dietilamida del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina, **5b**, benzaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título *exo*-10-(8-

10 bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **8u** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 482.1.

15

**9u, dietilamida del ácido Exo-10-(8-Tiazol-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-**

20

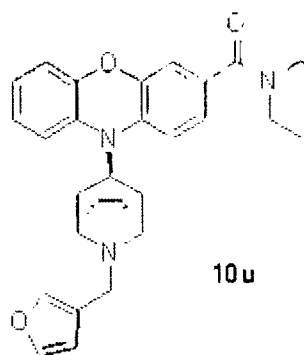
3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo

dietilamida del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-

carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, tiazol-2-ilmetil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo
 5 el compuesto del título dietilamida del ácido *exo*-10-(8-tiazol-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxíli, **9u** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 489.1.

10



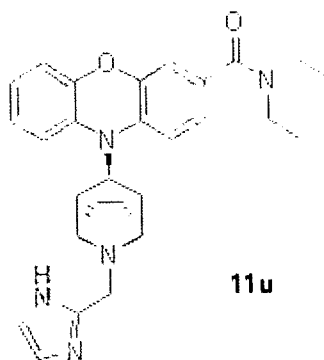
15

10u, dietilamida del ácido *Exo*-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo dietilamina del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, tiazol-2-ilmetil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahidrofurano por dicloroetano, se obtuvo
 20

el compuesto del título dietilamida del ácido *exo*-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **10u** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 472.1.

5



10

11u, dietilamida del ácido *Exo*-10-[8-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico

15

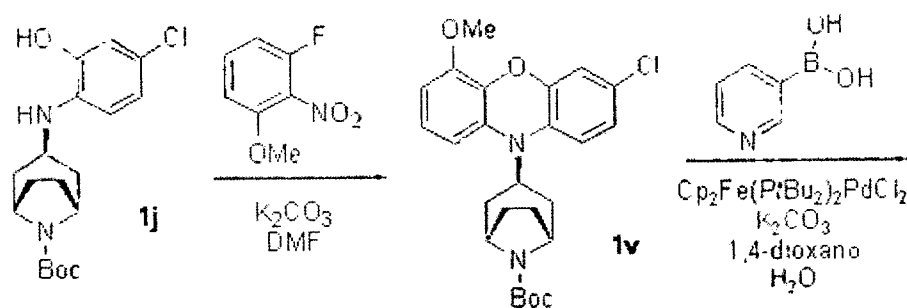
Usando una adaptación del Procedimiento 9, y sustituyendo dietilamida del ácido *exo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **2u** por *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenoxazina, **5b**, 1*H*-imidazol-2-ilmetil carboxaldehído por 2-piridil carboxaldehído, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio por triacetoxiborohidruro de sodio, y tetrahydrofurano por dicloroetano, se obtuvo el compuesto del título dietilamina del ácido *Exo*-10-[8-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **11u** como una sal de

20

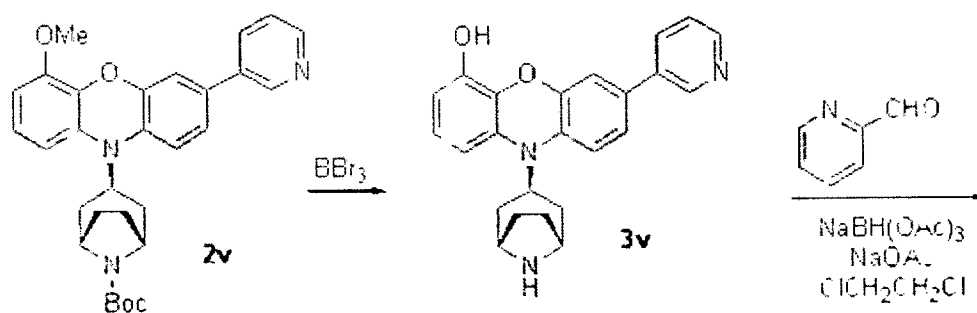
TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 472.1.

EJEMPLO V

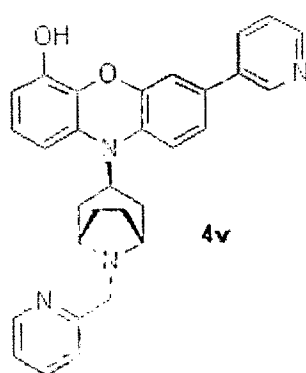
5



10



15



20

**1v, ter-butil éster del ácido Endo-3-(3-Cloro-6-metoxi-fenoxazin-10-il)-8-
aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

Usando una adaptación del Procedimiento 2, y sustituyendo 6-
5 fluoro-2-metoxi-nitrobenzeno, **1e** por 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo y ter-butil
éster del ácido *endo*-3-(4-cloro-2-hidroxi-fenilamino)-8-aza-
biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1j** por la sal de TFA de metil éster del ácido
3-hidroxi-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-benzoico, **1a**, se obtuvo
el compuesto del título *endo*-3-(3-cloro-6-metoxi-fenoxazin-10-il)-8-aza-
10 biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1v**. MS m/z (MH^+) 457.2.

**2v, ter-butil éster del ácido Endo-3-(6-Metoxi-3-piridin-3-il-fenoxazin-10-
il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

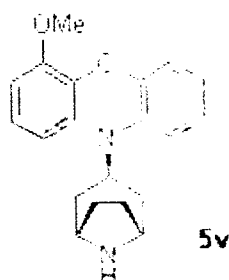
15 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
24, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-cloro-6-metoxi-fenoxazin-
10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1v** por ter-butil éster del ácido
endo-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3j**, se
obtuvo el compuesto del título ter-butil éster del ácido *endo*-3-(6-metoxi-3-
20 piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2v**. MS
 m/z (MH^+) 500.3.

3v, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenoxazin-4-ol

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 16, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(6-metoxi-3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2v** por la sal de TFA de dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **6e**, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenoxazin-4-ol, **3v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 386.1.

4v, Endo-7-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol

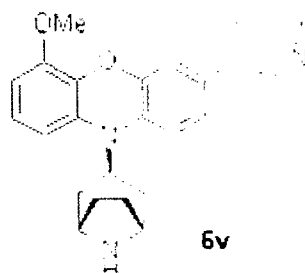
Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenoxazin-4-ol, **3v** por metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y 2-piridil carboxaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo*-7-piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol, **4v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 477.2.



5

5v, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-6-metoxi-10H-fenoxazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 25, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-7-piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol, **4v** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-6-metoxi-10H-fenoxazina, **5v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua
15 conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 357.1.



20

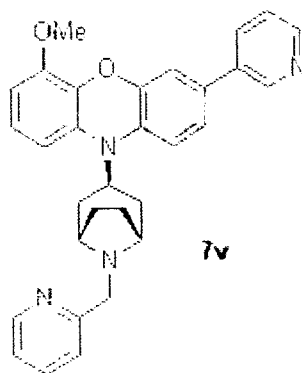
6v, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-**fenoxazina**

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento

5 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(6-metoxi-3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2v** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina, **6v** como una sal

10 de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 400.2.

15



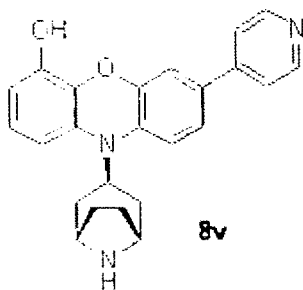
7v, Endo-6-Metoxi-3-piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-
biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina

20

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento

1, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(6-metoxi-3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **2v** por metil éster del

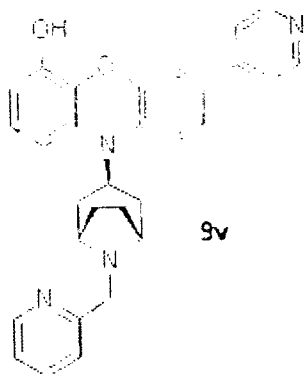
ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y 2-piridil carboxaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo*-6-metoxi-3-piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina, **7v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase
 5 invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 491.2.



10

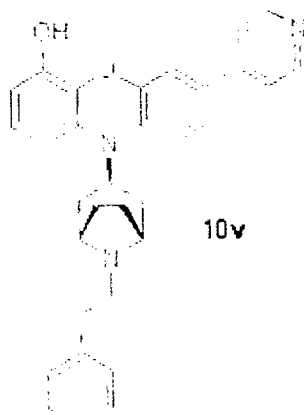
8v, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-il-10*H*-fenoxazin-4-ol

Usando una adaptación de los métodos descritos en los
 15 Procedimientos 24 y 16, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-cloro-6-metoxi-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1v** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxílico, **3j**, y ácido 4-piridilborónico por ácido 3-piridilborónico en el Procedimiento 24, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-il-10*H*-fenoxazin-4-ol, **8v** como una sal de TFA
 20 después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 386.2.



9v, Endo-7-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
10H-fenoxazin-4-ol

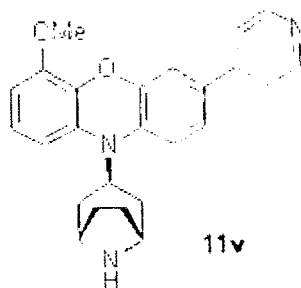
10 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-il-10H-fenoxazin-4-ol, **8v** por metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y 2-piridil carboxaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo*-7-piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol, **9v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 477.3.



10v, Endo-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-il-10H-fenoxazin-4-ol

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-il-10H-fenoxazin-4-ol, **8v** por metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y fenil acetaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-il-10H-fenoxazin-4-ol, **10v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 490.3.

15

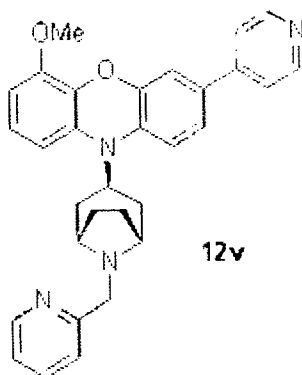


11v, Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina

Usando una adaptación de los métodos descritos en los Procedimientos 24 y 25, sustituyendo ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-cloro-6-metoxi-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1v** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]-

octano-8-carboxílico, **3j**, y ácido 4-piridilborónico por ácido 3-piridilborónico en el Procedimiento 24, se obtuvo el compuesto del título *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina, **11v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente:

5 CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 400.2.



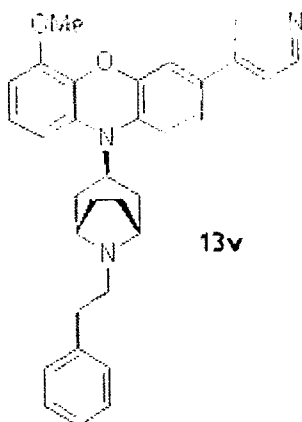
10

12v, Endo-6-Metoxi-3-piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina

15 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-4-il-10*H*-fenoxazina, **11v** por metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y 2-piridil carboxaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo*-6-metoxi-3-piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina,

20 **12v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 491.2.

191

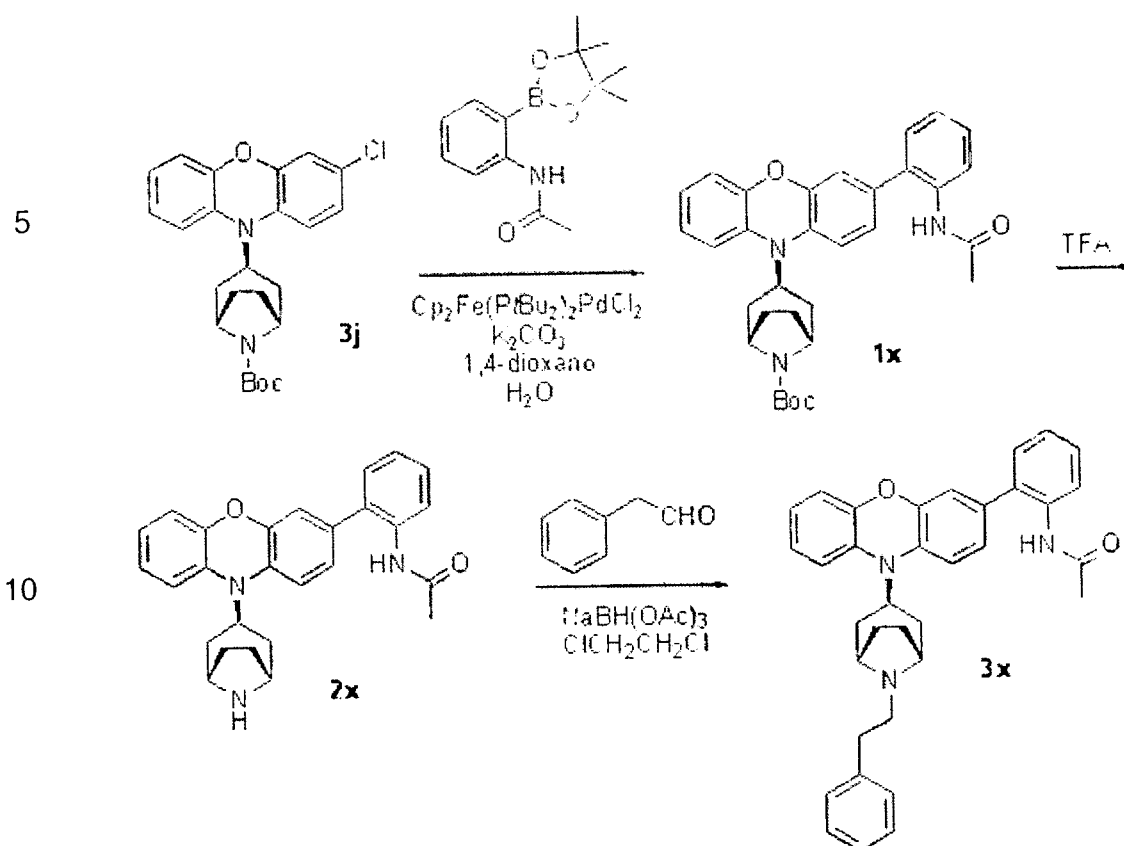


5

13v, Endo-6-Metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina

10 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo la sal de TFA de *endo*-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina, **11v** por metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y fenil acetaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo*-6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina, **13v** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 504.3.

20

EJEMPLO X

1x, ter-butil éster del ácido *Endo*-3-[3-(2-Acetilaminofenil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 24, sustituyendo N-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida por ácido 3-piridil borónico, se obtuvo el compuesto del título ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(2-acetilaminofenil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1x** como una sal de TFA después de

purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA).

2x, Endo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-

5

acetamida

Usando una adaptación del Procedimiento 25, sustituyendo la sal de TFA de ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(2-acetilaminofenil)-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1x** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se obtuvo el compuesto del título *Endo-N*-{2-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **2x** como una sal de TFA después de purificación vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 426.2.

15

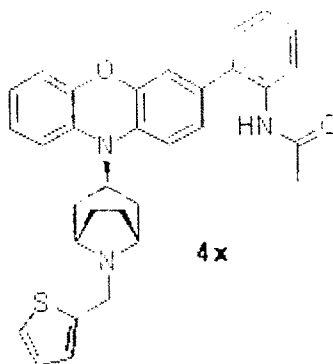
3x, Endo-N-{2-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-

il]-fenil}-acetamida

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo la sal de TFA de *endo-N*-{2-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **2x** por metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y fenil acetaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo-N*-{2-[10-(8-fenetil-8-aza-

biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **3x** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 530.3.

5

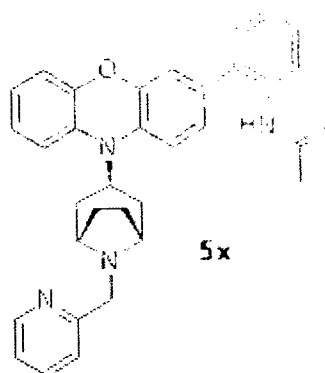
**4x**

10

4x, Endo-N-{2-[10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo la sal de TFA de *endo-N*-{2-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **2x** por metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y 2-tiofen carboxaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo-N*-{2-[10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **4x** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 522.2.

5

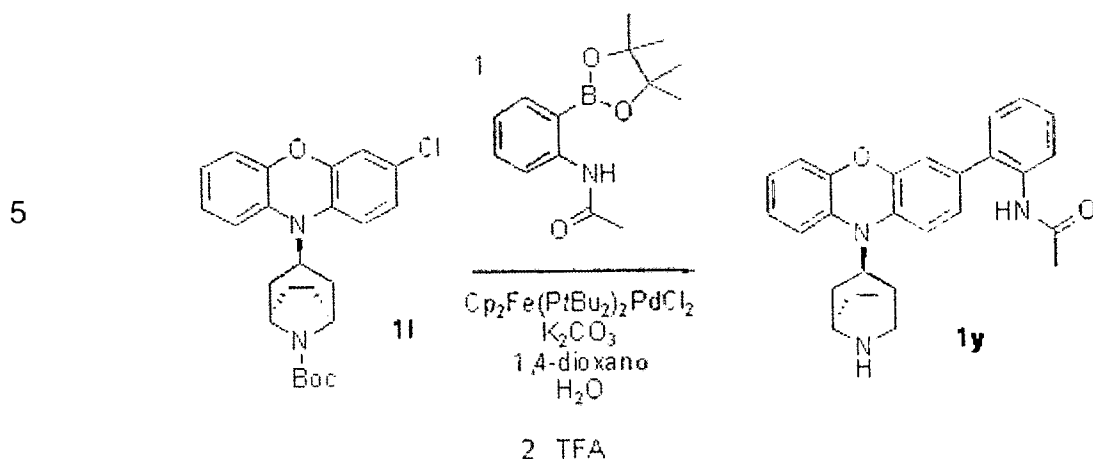


5x, Endo-N-{2-[10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida

10

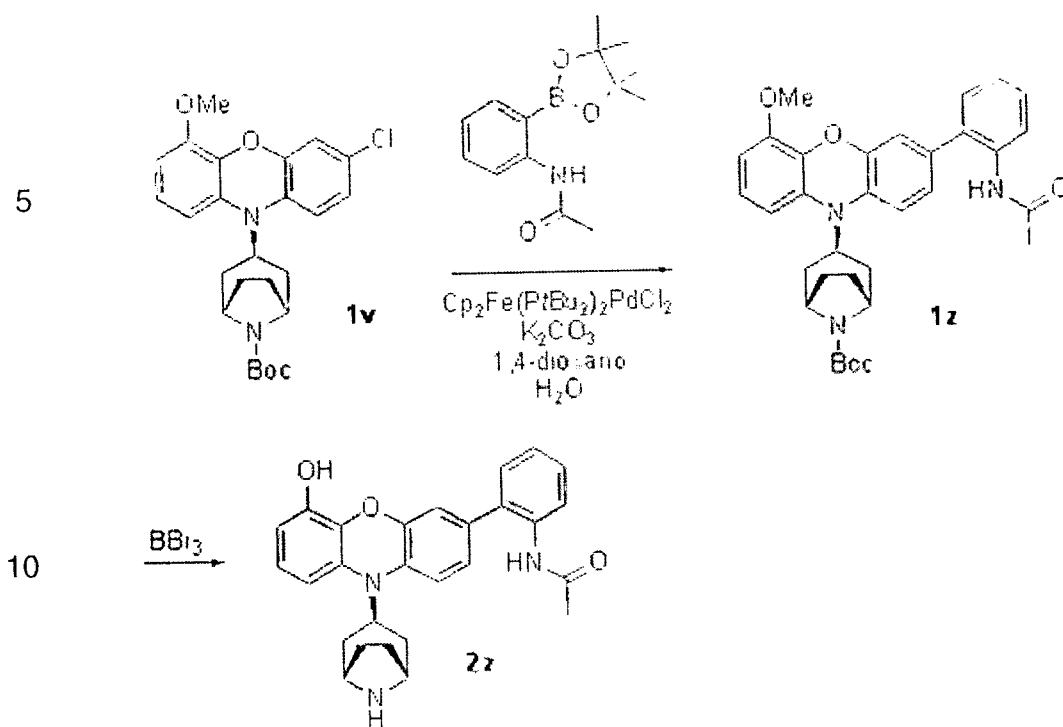
Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 1, sustituyendo la sal de TFA de *endo-N*-{2-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **2x** por metil éster del ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico, y 2-piridil carboxaldehído por 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtuvo el compuesto del título *endo-N*-{2-[10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **5x** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 517.2.

20

EJEMPLO Y

10 **1y, Exo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-**
acetamida

Usando una adaptación de los métodos descritos en los Procedimientos 24 y 25, y sustituyendo ter-butil éster del ácido *exo*-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **11** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-clorofenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3j**, y *N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida por ácido 3-piridil borónico en el Procedimiento 24, se obtuvo el compuesto del título *exo*-N-{2-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **1y** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH_3CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS m/z (MH^+) 426.2.

EJEMPLO Z

1z, ter-butil éster del ácido *Endo*-3-[3-(2-Acetilaminofenil)-6-metoxi-

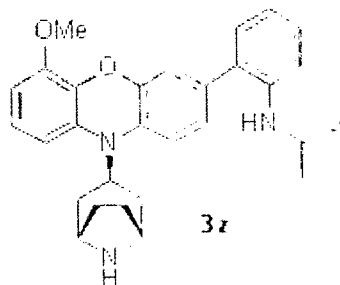
fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 24, sustituyendo *N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida por ácido 3-piridil borónico, se obtuvo el compuesto del título ter-butyl éster del ácido *endo*-3-[3-(2-acetilaminofenil)-6-metoxi-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1z** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA).

2z, Endo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 16, sustituyendo la sal de TFA de ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(2-acetilaminofenil)-6-metoxi-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **1z** por la sal de TFA de dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **6e**, se obtuvo el compuesto del título *endo*-N-{2-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **2z** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 442.2.

15



3z, Endo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida

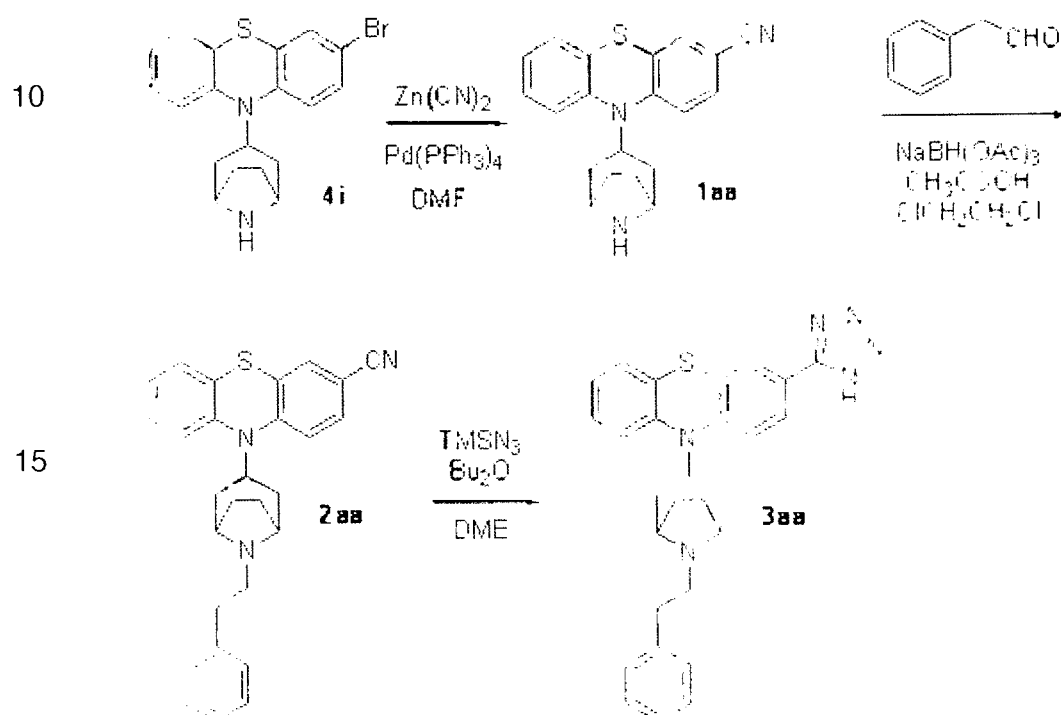
20

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 25, sustituyendo la sal de TFA de ter-butil éster del ácido *endo*-3-[3-(2-acetilaminofenil)-6-metoxi-fenoxazin-10-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-

carboxílico, **1z** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **4j**, se obtuvo el compuesto del título *endo*-*N*-{2-[10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10*H*-fenoxazin-3-il]-fenil}-acetamida, **3z** como una sal de TFA después de purificación vía

5 cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA). MS *m/z* (MH⁺) 456.2.

EJEMPLO AA



Procedimiento 28**1aa, 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo**

A una solución de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromo-10H-fenotiazina, **4i** (50 mg, 0.13 mmoles) en DMF (750 μ L) se añadió cianuro de zinc (15 mg, 0.13 mmoles) y éster de titanio trifenilfosfina paladio (4 mg), la solución fue purgada con nitrógeno, y la mezcla se calentó en el microondas por 5 min a 160 °C. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y se purificó vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar el compuesto 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **1aa** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH⁺) 334.1.

2aa, 10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-

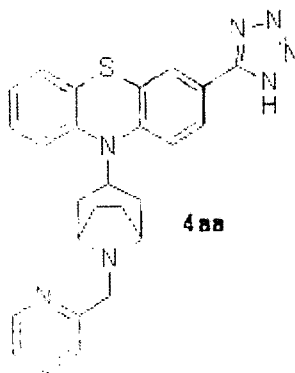
15

carbonitrilo

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 22, sustituyendo la sal de TFA de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **1aa** por 3-bromo-10-piperidin-4-il-10H-fenotiazina, **4i**, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **2aa** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) y una mezcla de isómeros endo y exo.

Procedimiento 29**3aa, 10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina**

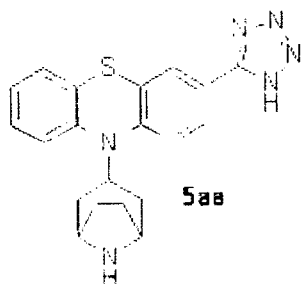
5 A una solución de 10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **2aa** (10 mg, 29 μ moles) en dimetoxietano se añadió trimetilsilil azida (15 μ L, 115 μ moles) y óxido de dibutilestaño (1.5 mg), y la mezcla se calentó en un microondas por 15 min a 150 °C. Se dejó que la mezcla se enfriara a rt, y se purificó vía HPLC de fase invertida (eluyente: 10 CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar el compuesto 10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina, **3aa** como una sal de TFA y una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH⁺) 481.2.



4aa, 10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-**10H-fenotiazina**

Usando una adaptación de los métodos descritos en los
 5 Procedimientos 22 y 29, sustituyendo la sal de TFA de 10-(8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **1aa** por 3-bromo-10-
 piperidin-4-il-10H-fenotiazina, **4i** y 2-piridil carboxaldehído por 3-furil
 carboxaldehído en el Procedimiento 22, se obtuvo el compuesto del título 10-
 (8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-
 10 fenotiazina, **4aa** como una sal de TFA después de purificación vía
 cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1%
 TFA) y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 468.2.

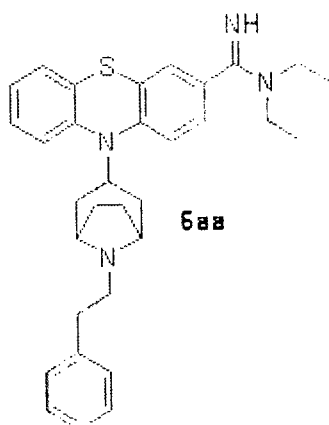
15

**5aa, 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina**

20

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 29, sustituyendo la sal de TFA de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenotiazina-3-carbonitrilo, **1aa** por 10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-

10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **2aa**, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-
 aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina, **5aa** como una
 sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida
 (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) y como una mezcla de
 5 isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 377.2.



10

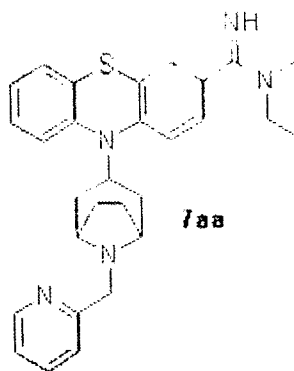
6aa, N,N-Diethyl-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-
carboxamidina

15

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 10, sustituyendo la sal de TFA de 10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
 10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **2aa** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-
 ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**, se obtuvo
 20 el compuesto del título *N,N*-diethyl-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenotiazina-3-carboxamidina, **6aa** como una sal de TFA después de
 purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua

conteniendo 0.1% TFA) y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH⁺) 511.3.

5



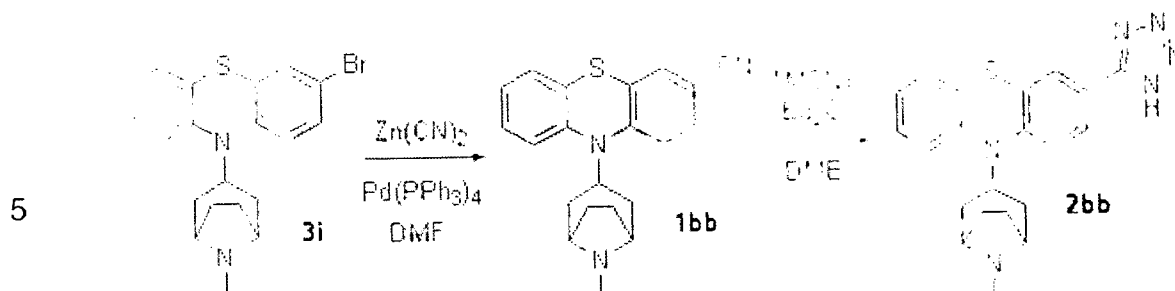
7aa, N,N-diethyl-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-

10

fenotiazina-3-carboxamidina

Usando una adaptación de los métodos descritos en los Procedimientos 22 y 10, sustituyendo la sal de TFA de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **1aa** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**, y 2-piridil carboxaldehído por 3-furil carboxaldehído, se obtuvo el compuesto del título *N,N*-diethyl-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carboxamidina, **7aa** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua

conteniendo 0.1% TFA) y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS m/z (MH⁺) 498.3.

EJEMPLO BB**1bb, 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo**

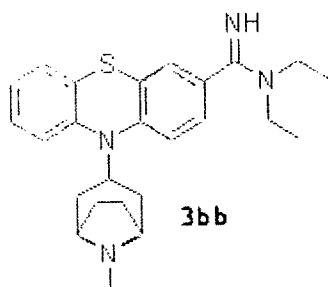
10 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 28, sustituyendo 3-bromo-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina, **3i** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carbonitrilo, **1bb**

15 como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) y como una mezcla de isómeros *endo* y *exo*. MS *m/z* (MH⁺) 348.1.

2bb, 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-**fenotiazina**

20 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 29, sustituyendo la sal de TFA de 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-

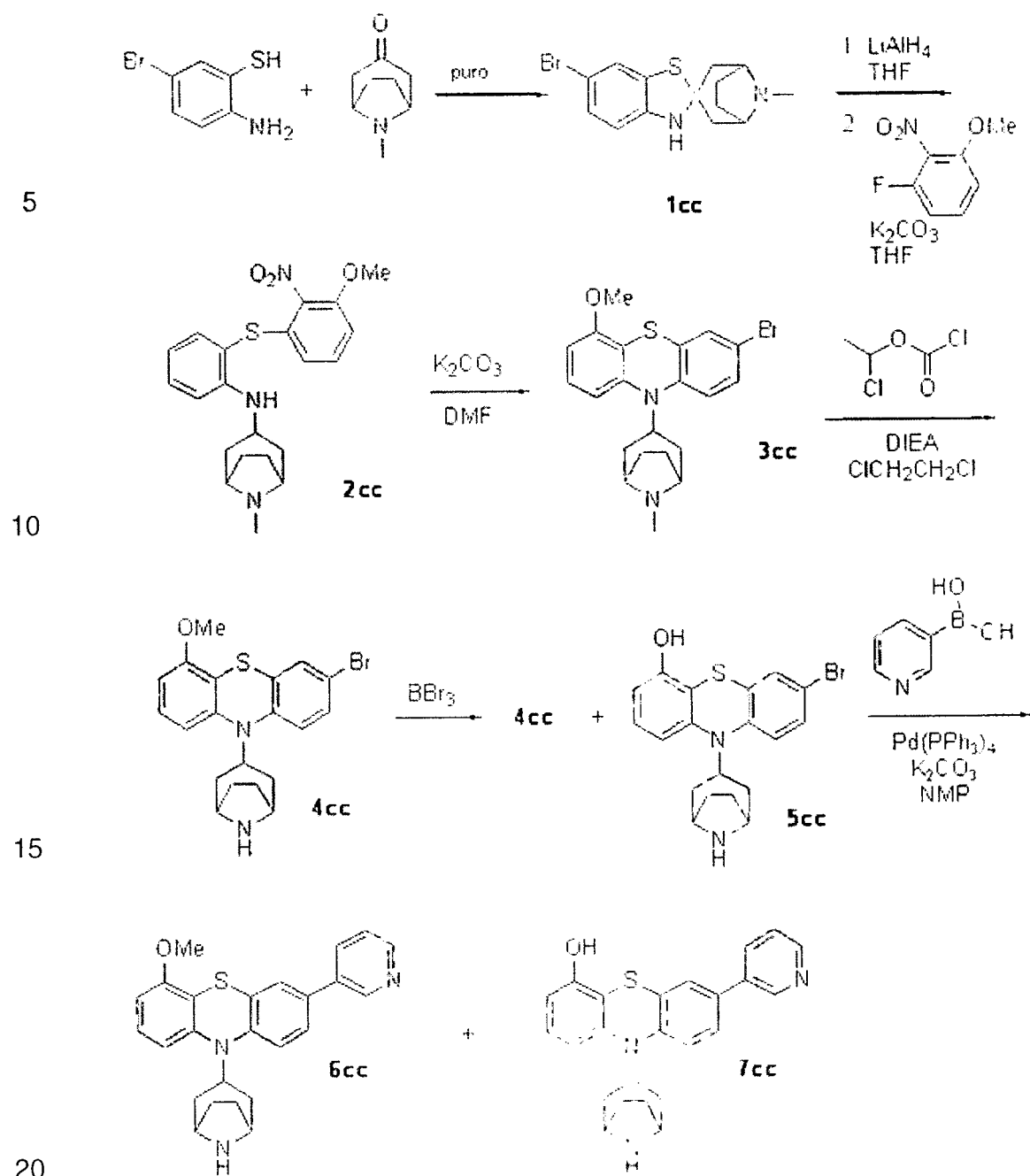
fenotiazina-3-carbonitrilo, **1bb** por 10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina-3-carbonitrilo, **2aa**, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-10*H*-fenotiazina, **2bb** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase
 5 invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 391.1.



10

3bb, N,N-Dietil-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina-3-carboxamidina

15 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 10, sustituyendo la sal de TFA de 10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina-3-carbonitrilo, **1bb** por ter-butil éster del ácido *endo*-3-(3-ciano-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, **3b**, se obtuvo el compuesto del título *N,N*-dietil-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-
 20 fenotiazina-3-carboxamidina, **3bb** como una sal de TFA después de purificación vía cromatografía de fase invertida (eluyente: CH₃CN en agua conteniendo 0.1% TFA) y como una mezcla de isómeros endo y exo. MS *m/z* (MH⁺) 421.2.

EJEMPLO CC

1cc, Compuesto Epiro

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 18, sustituyendo 2-amino-5-bromotiofenol por 2-aminotiofenol, se obtuvo el compuesto del título **1cc**.

2cc, [2-(3-Metoxi-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 19, sustituyendo el compuesto espiro, **1cc** por el compuesto espiro **1i**, se obtuvo el compuesto del título [2-(3-metoxi-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amina, **2cc** como una mezcla de isómeros endo y exo.

3cc, 3-Bromo-6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 20, sustituyendo [2-(3-metoxi-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amina, **2cc** por [2-(4-bromo-2-nitrofenilsulfanil)-fenil]-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amina, **2i**, se obtuvo el compuesto del título

3-bromo-6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina, **3cc** como una mezcla de isómeros endo y exo.

4cc, 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromo-6-metoxi-10*H*-fenotiazina

5

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 21, sustituyendo 3-bromo-6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina, **3cc** por 3-bromo-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenotiazina, **3i**, se obtuvo el compuesto del título 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromo-6-metoxi-10*H*-fenotiazina, **4cc** como una mezcla de isómeros endo y exo.

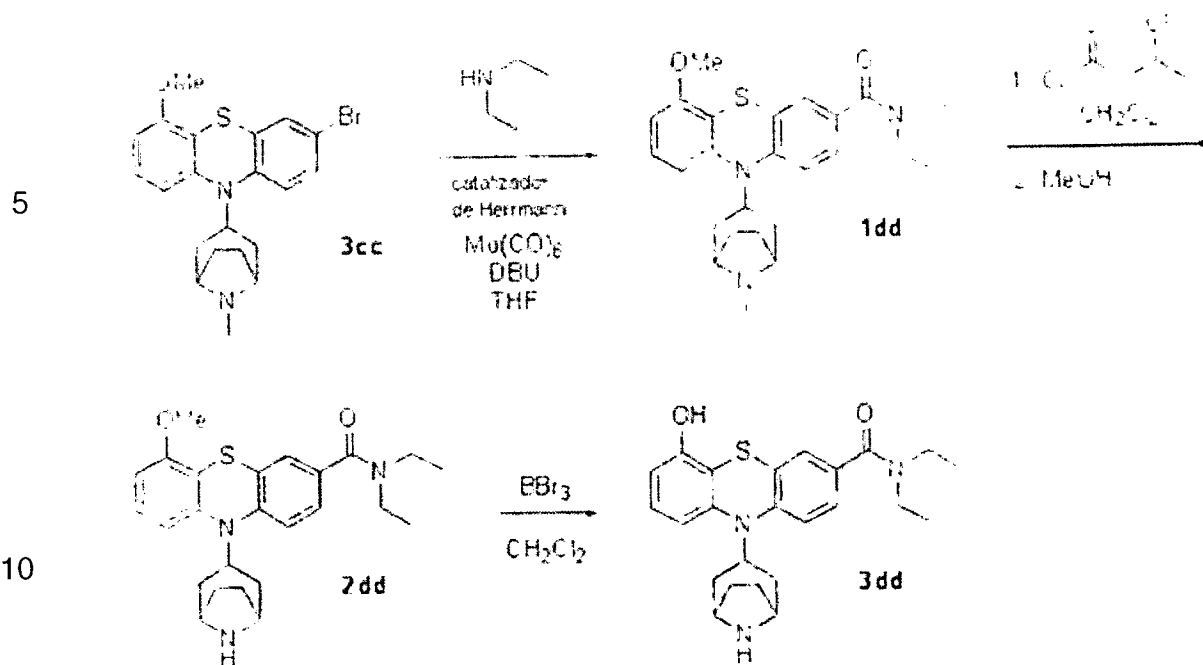
5cc, 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-bromo-10*H*-fenotiazin-4-ol

15

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 16, sustituyendo 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromo-6-metoxi-10*H*-fenotiazina, **4cc** por dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10*H*-fenoxazina-3-carboxílico, **6e**, se obtuvo una mezcla del compuesto del título 10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-7-bromo-10*H*-fenotiazin-4-ol, **5cc** y un material de arranque 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromo-6-metoxi-10*H*-fenotiazina, **4cc** como una mezcla de isómeros endo y exo .

7cc, 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-
fenotiazina, y 7cc, 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-
fenotiazin-4-ol

5 Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento
 23, sustituyendo una mezcla de 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromo-6-
 metoxi-10*H*-fenotiazina, **4cc** y 10-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-7-bromo-10*H*-
 fenotiazin-4-ol, **5cc** por 3-bromo-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-
 il)-10*H*-fenotiazina, **5i**, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título 10-
 10 (8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10*H*-fenotiazina, **6cc** y 10-
 (8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10*H*-fenotiazin-4-ol, **7cc**. Los
 compuestos fueron separados vía HPLC de fase invertida (eluyente: CH₃CN
 en agua conteniendo 0.1% TFA) para dar **6cc** [MS *m/z* (MH⁺) 416.2] y **7cc**
 [MS *m/z* (MH⁺) 402.2], ambos como sales de TFA y como mezclas de
 15 isómeros endo y exo isomers.

EJEMPLO DD**1dd, dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-**

15

il)-10H-fenotiazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 26, sustituyendo una mezcla de isómeros endo y exo de 3-bromo-6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina, **3cc** por 3-bromo-10-piperidin-4-il-10H-fenotiazina, **4i**, se obtuvo el compuesto del título dietamida del ácido 6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carboxílico, **1dd** como una mezcla de isómeros endo y exo.

2dd, dietilamida del ácido 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 21, sustituyendo 3-bromo-6-metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina, **3cc** por 3-bromo-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina, **3i**, se obtuvo el compuesto del título dietilamina del ácido 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico, **2dd** como una sal de TFA y como una mezcla de isómeros endo y exo.

10

3dd, dietilamida del ácido 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico

Usando una adaptación del método descrito en el Procedimiento 16, sustituyendo dietilamida del ácido 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico, **2dd** por dietilamida del ácido 6-metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico, **6e**, se obtuvo una mezcla del compuesto del título dietilamimda del ácido 10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico, **3dd**. MS m/z (MH⁺) 424.2.

20

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Ensayo de Unión de Receptor Opioide delta de Cerebro de Rata.

Procedimiento: Ratas Wistar, machos (150-250 g, VAF, Charles
5 River, Kingston, NY), fueron matados con CO₂, y sus cerebros fueron
removidos y colocados inmediatamente en solución amortiguadora Tris HCL
enfriada con hielo (50 mM, pH 7.4). Los prosencéfalos fueron separados del
resto del cerebro por corte transversal coronal, empezando dorsalmente en el
colículo y pasando ventralmente a través de la articulación pontina del
10 mesencéfalo. Después de la disección, los prosencéfalos fueron
homogeneizados en solución amortiguadora Tris en un homogeneizador de
vidrio de Teflon^(R). La solución homogénea fue diluído a una concentración de
1 g de tejido prosencfálico por 80 mL de Tris y se centrifugó a 39,000 x g por
min. La pella fue resuspendida en el mismo volumen de Tris amortiguadora
15 conteniendo 5 mM de MgCl₂ con muchas pulsaciones breves de un
homogeneizador Polytron. Esta preparación de particulas fue usada para el
ensayo de unión de opioide delta. En seguida a la incubación con ligando de
péptido selector delta ~4 nM [³H]DPDPE o 0.15 nM [³H]naltrinolo a 25° C por
25 h en una placa de pozo-96 con un volumen total de 1 mL, el contenido de
20 la placa fue filtrado a través de láminas Wallac Filtermat B en un pozo-96
Tomtec recolector . Los filtros fueron enjuagados tres veces con 2 mL de
HEPES 10 mM (pH 7.4), y secados en un horno de microondas a 650 W por
1.75 min dos veces. Para cada muestra de área 2 x se añadió 50 µL de fluido

centellante Scint Betaplate (LKB) y la radioactividad fue cuantificada en un contador centellante Beta Plate LKB (Wallac) 1205.

Análisis: Los datos del contador centellante fueron usados para calcular el % de inhibición comparado con el control de unión (cuando se evaluó únicamente una concentración del compuesto de prueba) o un valor K_i (cuando se probó un rango de concentraciones). El porcentaje de inhibición fue calculado como: $[(\text{dpm total} - \text{dpm del compuesto de prueba}) / (\text{dpm total} - \text{dpm no específico})] * 100$. Los valores de K_d y K_i fueron calculados usando un programa de análisis de datos PRISM GraphPad.

10

Ensayo de Unión de Receptor Opioide Mu de Cerebro de Rata.

Procedimiento: Ratas Wistar, machos (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY), fueron matados con CO_2 , y sus cerebros fueron removidos y colocados inmediatamente en solución amortiguadora Tris HCL enfriada con hielo (50 mM, pH 7.4). Los prosencéfalos fueron separados del resto del cerebro por corte transversal coronal, empezando dorsalmente en el colículo y pasando ventralmente a través de la articulación pontina del mesencéfalo. Después de la disección, los prosencéfalos fueron homogeneizados en solución amortiguadora Tris en un homogeneizador de vidrio de Teflon^(R). La solución homogénea fue diluído a una concentración de 1 g de tejido prosencéfalo por 80 mL de Tris y se centrifugó a 39,000 x g por min. La pella fue resuspendida en el mismo volumen de Tris amortiguadora

conteniendo 5 mM de $MgCl_2$ con muchas pulsaciones breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación de partículas fue usada para el ensayo de unión de opioide delta. En seguida a la incubación con ligando de péptido selector μ ~0.8 nM [3H]DAMGO a 25° C por 25 h en una placa de pozo-96 con un volumen total de 1 mL, el contenido de la placa fue filtrado a través de láminas Wallac Filtermat B en un pozo-96 Tomtec recolector. Los filtros fueron enjuagados tres veces con 2 mL de HEPES 10 mM (pH 7.4), y secados en un horno de microondas a 650 W por 1.75 min dos veces. Para cada muestra de área 2 x se añadió 40 μ L de fluido centellante Scint Betaplate (LKB) y la radioactividad fue cuantificada en un contador centellante Beta Plate LKB (Wallac) 1205.

Análisis: Los datos del contador centellante fueron usados para calcular el % de inhibición comparado con el control de unión (cuando se evaluó únicamente una concentración del compuesto de prueba) o un valor K_i (cuando se probó un rango de concentraciones). El porcentaje de inhibición fue calculado como: $[(dpm\ total - dpm\ del\ compuesto\ de\ prueba) / (dpm\ total - dpm\ no\ específico)] * 100$. Los valores de K_d y K_i fueron calculados usando un programa de análisis de datos PRISM GraphPad.

Ensayo de Prueba [³⁵S]GTP γ S en Membranas de Células NG108-15**(opioide delta)**

Métodos: Membranas de Células NG108-15 pueden ser
5 compradas de Applied Cell Sciences (Rockville, MD). 8 mg/mL de proteína de
membrana fue suspendida en 10 mM de TRIS-HCl pH 7.2, 2mM de EDTA,
10% de sucrosa. Las membranas pueden ser mantenidas a 4-8 °C. 1 mL de
volumen de membranas pueden añadirse a 10 mL de solución amortiguadora
de ensayo de unión fría. La solución amortiguadora de ensayo contenía 50
10 mM de Tris, pH 7.6, 5 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 1 mM de DTT y 1 mM
de EGTA. La suspensión de membrana puede ser homogeneizada por
duplicado en un Polytron, y centrifugada a 3000 rpm por 10 min. El
sobrenadante puede entonces ser centrifugado a 18,000 rpm por 20 min. Diez
mL de solución amortiguadora de ensayo fueron añadidos a la pella contenida
15 en el tubo. La pella y la solución amortiguadora pueden ser mezcladas en un
Polytron.

Procedimiento de incubación: Las membranas en pella (75
μg/mL) pueden ser preincubadas con SPA (10 mg/mL) a 25 °C por 45 min en
la solución amortiguadora de ensayo. (5 mg/mL) de SPA acoplados con
20 membranas (37.5 μg/mL) pueden ser entonces incubadas con 0.1 nM [³⁵S]
GTP γ S en la misma solución amortiguadora Tris conteniendo 100 μM de GDP
en un volumen total de 200 μL. Pueden usarse concentraciones incrementales
de los agonistas del receptor para estimular la unión [³⁵S] GTP γ S. La unión

basal puede ser probada en la ausencia de agonistas y la unión no específica puede ser probada en la presencia de 10 μ M de GTP γ S no etiquetado. Los datos pueden ser analizados en un Packard Top Count. DATA.

% de Basal = (estimulado-no específico)*100/(basal-no específico)

Los valores EC₅₀ pueden ser calculados usando un GraphPadPrism.

Ensayo de Prueba [³⁵S]GTP γ S en Membranas de Células CHO-hMOR

10

Métodos: Membranas de Células CHO-hMOR pueden ser compradas de Receptor Biology, Inc. (Baltimore, MD). Aproximadamente 10 mg/mL de proteína de membrana fue suspendida en 10 mM de TRIS-HCl pH 7.2, 2mM de EDTA, 10% de sucrosa y la suspensión se mantuvo en hielo. 1 mL de volumen de membranas pueden añadirse a 15 mL de solución amortiguadora de ensayo de unión fría conteniendo 50 mM de HEPES, pH 7.6, 5 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 1 mM de DTT y 1 mM de EDTA. La suspensión de membrana puede ser homogeneizada en un Polytron, y centrifugada a 3,000 rpm por 10 min. El sobrenadante puede entonces ser centrifugado a 18,000 rpm por 20 min. La pella puede ser resuspendida en 10 mL de solución amortiguadora de ensayo con un Polytron. Las membranas pueden ser preincubadas con perlas SPA recubiertas con aglutinante de germen de trigo (Amersham) a 25 °C por 45 min en la solución amortiguadora.

La perla SPA (5 mg/mL) de membranas acopladas (10 µg/mL) pueden ser incubadas entonces con 0.5 nM [³⁵S] GTPγS en la solución amortiguadora de ensayo. La unión basal puede ser aquella que toma lugar en la ausencia de la adición de un compuesto de prueba; esta unión no modulada puede considerarse como 100%, con la unión de agonista estimulado elevándose a niveles significativos por arriba de este valor. Una escala de concentraciones del agonista receptor puede ser usado para estimular la unión [³⁵S]GTPγS . Ambos, la unión basal y la no específica pueden ser probadas en ausencia de agonista; la determinación de unión no específica incluyó 10 µM de GTPγS no etiquetado.

Los compuestos pueden ser probados en su función como antagonistas por la evaluación de su potencial para inhibir la unión GTPγS estimulada con agonista. La radioactividad puede ser cuantificada en un Packard TopCount. Se pueden calcular los siguientes parámetros.

15

$$\% \text{ de estimulación} = \frac{(\text{cpm de compuesto de prueba} - \text{cpm no específico})}{(\text{cpm basal} - \text{cpm no específico})} \times 100$$

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\% \text{ estimulación por } 1 \mu\text{M de DAMGO} - \% \text{ estimulación de compuesto de prueba})}{(\% \text{ estimulación por } 1 \mu\text{M DAMGO} - 100)} \times 100$$

20

Los valores EC₅₀ pueden ser calculados usando un GraphPad Prism.

Datos Biológicos

	Número de Compuesto	Delta (Ki, nM)	Mu (Ki, nM)
5	4t	0.1	
	4aa	0.1	
	6b	0.1	168.45
	6d	0.1	336
	9t	0.10	
10	8t	018	
	4v	0.3	
	2z	0.62	
	10t	1.14	
	7e	2.2	
	7t	2.43	
	7u	3.27	
	8v	5.2	
	3v	8.3	
	8j	18.8	
15	8u	20.70	
	3t	25.1	
	3z	27.63	
	12v	36.3	
	6u	44.49	
	3c	48.1	525
	7v	56.6	
	5t	56.7	
	5x	81.82	
	2t	86.6	
20	6e	99.5	
	7j	103.6	
	7i	122.84	554.3
	9v	136.3	
	4x	161.3	
	2u	196.5	
	6t	231	
	5k	246.7	
	6v	263.2	
	6i	282.35	1055.7
	4e	320.9	
	5aa	321.1	
	11i	366.9	170.985
	4a	373	6761

	Número de Compuesto	Delta (Ki, nM)	Mu (Ki, nM)
5	3r	396.8	682.2
	11v	399.5	
	5b	406	6849
	5j	409.4	
	2x	414.6	
	4l	424.6	
	8i	443.5	889.4
	4k	444.8	
	5u	477.80	
	3m	480.1	
10	12i	491.45	1450
	2c	492	9448
	5l	539.2	
	4u	542.55	
	13i	551.6	3740
	6a	575	819
	2h	598	2889
	17i	629	1533.5
	15i	629.55	168.9
	2m	634.2	
15	9i	649.35	538.4
	1r	651.95	2758
	2k	695.5	
	2a	697	5152
	3l	729.1	
	2r	863.65	4340
	4p	864.5	
	4m	868.9	
	4i	881	6613
	1aa	930.9	
20	18i	940.75	8073
	10i	949.05	317.3
	6l	1269.1	
	5m	1278.5	
	3u	1356.30	
	16i	1453	2654
	3x	1585.0	
	1y	1601.8	
	14i	1603.5	598.75

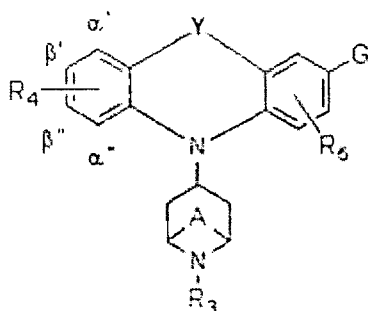
5

10

Número de Compuesto	Delta (Ki, nM)	Mu (Ki, nM)
3f	1752	1435
8b	1896	>10000
1g	2041	4285
5a	2116	6091
5v	2260.0	
3i	2532	3185
7d	2633	123
2f	2644.5	2752
4c	3106	89.0
6j	3261.5	
3k	3388.0	
3p	5123.0	
19i	5191	254
7b	5475	288
7l	6211.5	
9j	11865.0	
10j	13321.5	
6k	14223.5	
10v	>10000	
13v	>10000	

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de la Fórmula (I)



10

Fórmula (I)

en donde: G es $\text{C(Z)N(R}_1\text{)R}_2$, arilo de C_{6-10} , o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, furilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y piridinilo; en donde el arilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcaniloxi de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , carboxialcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6}) amino, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo,

15

20

alcanil de C_{1-8} sulfonilamino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo,
 aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo,
 di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo, y alcanil de C_{1-6} oxicarbonilamino; R_1 es un
 sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de
 5 C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , y alquinilo de C_{2-8} ;
 R_2 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno;
 alcanilo de C_{1-8} ; alquenilo de C_{2-8} ; alquinilo de C_{2-8} ; arilo de C_{6-10} ; y
 cicloalcanilo de C_{1-8} ; en donde el alcanilo de C_{1-8} está opcionalmente
 sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del
 10 grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})
 amino, alcanil de C_{1-6} oxi, tioalcanil de C_{1-6} oxi, hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,
 aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})
 aminocarbonilo, alcanil de C_{1-6} oxicarbonilo, y ariloxi; y en donde cualquier
 sustituyente que contiene arilo y cicloalcanilo de C_{1-8} de R_2 están
 15 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente
 seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} ,
 alquinilo de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo,
 halógeno, ciano, hidroxilo, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, y alcanil de
 C_{1-8} sulfonilamino; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están
 20 unidos forman un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente
 sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del
 grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , hidroxilo, amino,
 alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, y halógeno; R_3 es un

sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , halo de C_{1-3} alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , cicloalcanilo de C_{3-8} , cicloalcanilalcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxicarbonilo, halo C_{1-3} alcanil de C_{1-8} carbonilo, formilo, tioformilo, carbamimidoilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , fenilalquenilo de C_{1-8} , fenilalquinilo de C_{1-8} , naftilalcanilo de C_{1-8} y heteroarilalcanilo de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo; en donde el fenilo, naftilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanilo de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} carbonilo, alcanil de C_{1-6} carboniloxi, alcanil de C_{1-6} carbonilamino, alcanil de C_{1-6} tio, alcanil de C_{1-6} sulfonilo, halógeno, hidroxilo, ciano, fluoroalcanilo de C_{1-6} , tioureido, y fluoroalcanil de C_{1-6} oxi; alternativamente, cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con sustituyentes alcanilo o alcaniloxi unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos un alcanilo cíclico fusionado o cicloheteroalcanilo seleccionado del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3.5}-$, $-O(CH_2)_{2.4}-$, $-(CH_2)_{2.4}O-$, y $-O(CH_2)_{1.3}O-$; (R_4) es de uno a tres

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-6} ; alquenilo de C_{2-6} ; alquinilo de C_{2-6} ; arilalquinilo de C_{2-6} ; alcanil de C_{1-6} oxi; amino; alcanil de C_{1-6} amino; di(alcanil de C_{1-6})amino; arilamino de C_{6-10} en donde el arilo de C_{6-10} está opcionalmente sustituido con

5 uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, e hidroxil; formiloamino; piridiniloamino; alcanil de C_{1-6} carbonilo; alcanil de C_{1-6} carboniloxi; alcanil de C_{1-6} oxicarbonilo; aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo; di(alcanil de C_{1-6})aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} carbonilamino; alcanil de C_{1-6} tio; alcanil de

10 C_{1-6} sulfonilo; halógeno; hidroxil; 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; tienilo; fluoroalcanilo

15 y fluoroalcaniloxi; u opcionalmente, cuando R_4 es dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes juntos forman una sola porción fusionada; en donde la porción fusionada es $-(CH_2)_{3-5}$, $-O(CH_2)_{2-4}$, $-(CH_2)_{2-4}O-$, $-O(CH_2)_{1-3}O-$, o $-S-C(NH_2)=N-$; R_5 es uno de dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,

20 alcanilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} carbonilo, alcanil de C_{1-6} carboniloxi, alcanil de C_{1-6} oxicarbonilo, alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo, alcanil de C_{1-6} carbonilamino, alcanil de C_{1-6} tio, alcanil de C_{1-6} sulfonilo, halógeno,

hidroxi, ciano, fluoroalcanilo de C_{1-6} y fluoroalcanil de C_{1-6} oxi; A es $-(CH_2)_m$, en donde m es 2 o 3; Y es O o S; Z es O, S, NH, N(alcanilo de C_{1-6}), N(OH), N(Oalcanilo de C_{1-6}), o N(fenilo); y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, quinolinilo, tienilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente
10 seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , carboxi alcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} carbonilamino, halógeno, hidroxi, ciano, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, y di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo y alcanil de C_{1-}
15 $_8$ oxicarbonilamino.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están
20 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi de C_{1-8} ,

hidroxialcanilo de C_{1-8} , carboxialcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} carbonilamino, halógeno, hidroxí, ciano, nitro, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo, y alcanil de

5 C_{1-6} oxicarbonilamino.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo,

10 triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , carboxialcanilo de C_{1-4} , alcanilo de C_{1-4} carbonilamino, hidroxí, ciano, oxo, tioxo, amino, alcanil

15 de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, y di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo,

20 tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, tienilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados

del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , alcanilo de C_{1-4} carbonilamino, hidroxí, ciano, oxo, tioxo, y aminocarbonilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, quinolinilo, tienilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , alcanilo de C_{1-4} carbonilamino, hidroxí, ciano, oxo, tioxo, y aminocarbonilo

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, tetrazolilo, piridinilo, oxadiazolilo opcionalmente sustituido con oxo, o fenilo opcionalmente sustituido con alcanilo de C_{1-8} carbonilamino,

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, 1H-tetrazol-4-il, 4H[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-il, 2-metilcarbonilaminofenil, piridinil-3-ilo o piridinil-4-ilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y C_{1-4} alcanilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, y propilo.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, y etilo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} ; fenilo y cicloalcanilo de C_{1-6} ; en donde el alcanilo
10 de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes indepentientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxil, fluoro, cloro, ciano, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, y fenoxil; y en donde cualquier sustituyente que
15 contiene fenilo y cicloalcanilo de C_{1-6} de R_2 están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, trifluorometilo, fenilo, fluoro, hidroxil, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, y alcanil de C_{1-8} sulfonilamino.

20 13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} ; alquenilo de C_{2-8} ; alquinilo de C_{2-8} ; arilo de C_{6-10} ; y cicloalcanilo de C_{1-8} ; en donde el alcanilo de C_{1-8} está opcionalmente

sustituido con uno a tres sustituyentes indepentientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-6} oxi, tioalcanil de C_{1-6} oxi, hidroxi, fluoro, cloro, ciano, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, alcanil de C_{1-6} oxicarbonilo, y ariloxi; y en donde cualquier

5 sustituyente que contiene arilo y cicloalcanilo de C_{1-8} de R_2 están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo,

10 halógeno, ciano, hidroxi, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, y alcanil de C_{1-8} sulfonilamino; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , hidroxi, amino,

15 alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, y fluoro.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} y fenilo; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes indepentientemente

20 seleccionados del grupo que consiste de fenilo, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxi, fluoro, y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contiene fenilo de R_2 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} ,

alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidroxil, o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un pirrolidinilo o piperidinilo, en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con uno sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} , e hidroxil.

- 5 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} , en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con fenilo; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un pirrolidino en donde dicho pirrolidino está opcionalmente
- 10 sustituido con hidroxil.

- 16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y fenetilo; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo o 3-(S)-
- 15 hidroxipirrolidin-1-ilo.

- 17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} ,
- 20 hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, y heteroarilalcanilo de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, tetrazolilo; en donde el fenilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanil de C_{1-6} oxi, e hidroxil; u opcionalmente, cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con dos sustituyentes
 5 unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos una sola porción fusionada; en donde la porción se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}O-$.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo
 10 que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , alquinilo de C_{2-8} , alcanil de C_{1-8} oxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , y heteroarilalcanilo de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo,
 15 indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, isoquinolinilo, tetrazolilo; en donde el fenilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanil de C_{1-6} oxi, e hidroxil; u opcionalmente, cuando el fenilo y heteroarilo están
 20 opcionalmente sustituidos con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos una sola porción fusionada; en donde la porción se selecciona de $-O(CH_2)_{1-3}O-$.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, metiltioetilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo, y heteroalcanilalcanilo de C_{1-8} , en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, en donde el fenilo en cualquier grupo que contenga un sustituyente fenilo, está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metilbutenilo, propenilo, bencilo, fenetilo y heteroarilalcanil de C_{1-8} en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo y tiazolilo.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, 3-metil-2-butenilo, 2-propenilo, bencilo, 2-fenetilo, piridin-2-ilmetilo, fur-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, y tiazol-2-ilmetilo.

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es hidrógeno, metilo, alilo, o heteroarilmetilo, en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, furanilo, piridinilo, y tienilo.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-6} ; alcanil de C_{1-6} oxi; arilamino de C_{6-10} en donde el arilo de C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, e hidroxil; formilamino; piridiniloamino; aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} aminocarbonilo; alcanil de C_{1-6} carbonilamino; halógeno; hidroxil; 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; y tienilo.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; alcanil de C_{1-4} oxi; halógeno, fenilo, furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; naftiridinilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinazolinilo; quinolinilo; tetrazolilo; tiazolilo; tienilo e hidroxil.

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

independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, fluoro, α' o β' -fenilo, α' o β' -piridinilo, α' o β' -furanilo e hidroxí.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es de uno a dos sustituyentes seleccionados
5 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, fenilo, bromo, fluoro, metoxi, aminocarbonilo, cloro e hidroxí.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno, α' -metoxi, o α' -hidroxí.

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque R_4 es hidrógeno y Y es O.

29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es α' -hidroxí y Y es O.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es α' -hidroxí y Y es S.

15 31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno y Y es S.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 es de uno a dos sustituyentes
independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y
20 halógeno.

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 es hidrógeno.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es $-(CH_2)_{2-3}$.

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es $-(CH_2)_2$.

5 36.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es O.

37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es S

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque Z es O, NH, N(alcanilo de C_{1-6}), N(OH),
C(Oalcanilo de C_{1-6}) o N(fenilo).

39.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es O, NH, o N(OH).

40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque Z es O, o NH.

41.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, quinolinilo, tienilo o piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están
20 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcaniloxi de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , carboxialcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} carbonilamino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino,

di(alcanil de C₁₋₆)amino, alcanil de C₁₋₈tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C₁₋₈aminocarbonilo, di(alcanilo de C₁₋₈)aminocarbonilo, y alcanil de C₁₋₆oxicarbonilamino; R₁ es alcanilo de C₁₋₄ o hidrógeno; R₂ es hidrógeno o alcanilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo; o R₁ y R₂ tomados junto
 5 con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; Z es NH u oxígeno; R₃ es piridinalcanilo de C₁₋₈, furilalcanilo de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₈, hidrógeno, alqueno de C₂₋₈, tienilalcanilo de C₁₋₈, imidazolilalcanilo de C₁₋₈, fenilalcanilo de C₁₋₈, o tiazolilalcanilo de C₁₋₈; R₄ es hidrógeno, alcanilo de C₁₋₆, alcanilo de C₁₋₆oxi,
 10 hidroxilo, halógeno, aminocarbonilo, o fenilo; R₅ es hidrógeno; A es CH₂CH₂; Y es O o S; Z es O o NH; y y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

42.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque G es -C(Z)N(R₁)R₂, tetrazolilo, oxadiazolilo
 15 opcionalmente sustituido con oxo; furilo, quinolinilo, tienilo; fenilo opcionalmente sustituido con alcanil de C₁₋₈carbonilamino; o piridinilo.

43.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque Y es O.

44.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 41,
 20 caracterizado además porque Y es S.

45.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque R₁ y R₂ tomados junto con el nitrógeno al cual

están unidos forman un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, Z es oxígeno.

46.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, tetrazolilo, oxadiazolilo
 5 opcionalmente sustituido con oxo; fenilo opcionalmente sustituido con alcanilo de C_{1-8} carbonilamino; o piridinilo; R_1 es alcanilo de C_{1-4} o hidrógeno; R_2 es hidrógeno o alcanilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con hidroxilo; Z es NH u oxígeno; R_3 es
 10 piridinalcanilo de C_{1-8} , furilalcanilo de C_{1-8} , alcanilo de C_{1-8} , hidrógeno, alquenilo de C_{2-8} , tienilalcanilo de C_{1-8} , imidazolilalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , o tiazolilalcanilo de C_{1-8} ; R_4 es hidrógeno, α' -hidroxilo, o α' -metoxi; R_5 es hidrógeno; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; Z es O o NH; y y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del
 15 mismo.

47.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Y es O.

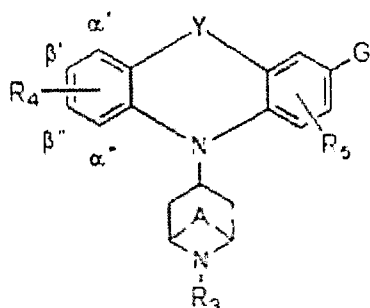
48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Y es S.

20 49.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, 1H-tetrazol-4-ilo, 4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo; 2-metilcarbonilaminofenil; piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, R_1 es hidrógeno, etilo o metilo, R_2 es metilo, etilo, fenetilo o hidrógeno; o R_1 y R_2

tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo
 pirrolidino-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo; o 3-(S)-hidroxipirrolidin-1-ilo; Z es NH u
 oxígeno; R₃ es piridin-2-ilmetilo, fur-3-ilmetilo, metilo, hidrógeno, 3-metilo-2-
 5 2-ilmetilo, bencilo; R₄ es hidrógeno, α'-hidroxi, o α'-metoxi; R₅ es hidrógeno; A
 es CH₂CH₂; Y es O o S; Z es O o NH; y y enantiómeros, diastómeros,
 tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50.- Un compuesto de la Fórmula (I)

10



Fórmula (I)

15 en donde: G es -C(Z)N(R₁)R₂, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo
 que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,
 oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo, tienilo, pirazolilo,
 pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, y
 piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente
 20 sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₈, alcaniloxi de C₁₋₈, hidroxialcanilo
 de C₁₋₈, carboxialcanilo de C₁₋₈, alcanilo de C₁₋₈carbonilamino, halógeno,
 hidroxilo, ciano, oxo, tioxo, amino, alcanil de C₁₋₆amino, di(alcanil de C₁₋₆)amino,

alcanil de C_{1-8} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo, y alcanil de C_{1-6} oxycarbonilamino; con la condición de que cuando G es piridin-3-ilo o tien-3-ilo y R_3 es hidrógeno, R_4 es diferente de hidrógeno; R_1 es hidrógeno o alcanilo de C_{1-4} ; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; fenilo; y cicloalcanilo de C_{1-6} ; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes indepentientemente seleccionados del grupo que consiste de fenilo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-4} oxi, hidroxí, fluoro, cloro, ciano, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanil de C_{1-8})aminocarbonilo, y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contenga fenilo de R_2 y sustituyentes cicloalcanilo de C_{1-6} de R_2 están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} oxi, trifluorometilo, fenilo, fluoro, hidroxí, alcanil de C_{1-8} tio, alcanil de C_{1-8} sulfonilo, y alcanil de C_{1-8} sulfonilamino; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterocicloalquilo de 5-7 miembros en donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , e hidroxí; 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} , alcanil de C_{1-8} oxialcanilo de C_{1-8} , alcanil de C_{1-8} tioalcanilo de C_{1-8} , hidroxialcanilo de C_{1-8} , tioformilo, feniliminoalcanilo de C_{1-8} , fenilalcanilo de C_{1-8} , y heteroariloalcanilo

de C₁₋₈ en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo; en donde el fenilo y heteroarilo están opcionalmente

5 sustituidos con uno tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcanil de C₁₋₆oxi, e hidroxil, u opcionalmente, cuando el fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes, los dos sustituyentes pueden formar juntos una única porción fusionada; en donde la porción se selecciona de -

10 O(CH₂)₁₋₃O-; R₄ es de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C₁₋₆; alcanil de C₁₋₆oxi; arilamino de C₆₋₁₀ en donde el arilo de C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halógeno, e hidroxil;

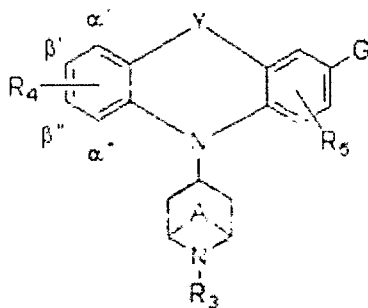
15 formilamino; piridinilamino; aminocarbonilo; alcanil de C₁₋₆aminocarbonilo; alcanil de C₁₋₆carboniloamino; halógeno; hidroxil; arilo de C₆₋₁₀; cromanilo; cromenilo; furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; naftiridinilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinazolinilo; quinolinilo;

20 quinolizínilo; quinoxalinilo; tetrazolilo; tiazolilo y tienilo; R₅ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno; A es -CH₂CH₂-; Y es O o S; Z es O, NH, N(alcanilo de C₁₋₆), N(OH), N(Oalcanilo de C₁₋₆), o N(fenilo); y enantiómeros,

diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

51.- Un compuesto de la Fórmula (I)

5



Fórmula (I)

- 10 en donde: G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, imidazolinilo, tienilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes
- 15 independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcaniloxi de C_{1-4} , hidroxialcanilo de C_{1-4} , carboxialcanilo de C_{1-4} , alcanilo de C_{1-4} carbonilamino, hidroxilo, ciano, oxo, tioxo, amino, alcanil de C_{1-6} amino, di(alcanil de C_{1-6})amino, alcanil de C_{1-8} tio, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, y di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo, R_1 se
- 20 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, y propilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} ; fenilo; y cicloalcanilo de C_{1-6} ; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste

de fenilo; alcanil de C_{1-4} oxi; hidroxi, fluoro, aminocarbonilo, alcanil de C_{1-8} aminocarbonilo, di(alcanilo de C_{1-8})aminocarbonilo y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contenga fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

5 consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, hidroxi, y alcanil de C_{1-8} tio; o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} , e hidroxi; R_3 se selecciona del grupo que consiste

10 de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, metiltioetilo, metoxietilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo, y heteroalcanilalcanilo de C_{1-8} , en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, en donde el fenilo en cualquier grupo que

15 contenga un sustituyente fenilo, está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo. R_4 es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; alcanil de C_{1-4} oxi; halógeno, fenilo, furanilo; imidazolilo; indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxazolilo; pirazinilo;

20 pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinolinilo; tetrazolilo; tiazolilo, tienilo e hidroxi; R_5 es hidrógeno; A es $-CH_2CH_2-$; Y es O o S; Z es O, NH; y enantiómeros, diastómeros, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

52.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, fenilo, o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, tienilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxadiazolilo, y piridinilo; en donde el fenilo y los heterociclos de G están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-4} , alcanilo de C_{1-4} , hidroxicarbonilo de C_{1-4} , carbonilo de C_{1-4} , carbonilamino, hidroxilo, ciano, oxo, tio, y aminocarbonilo.

53.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque G $-C(Z)N(R_1)R_2$, 2-metilaminocarbonilaminofenilo, 2-aminocarbonil-fenilo, 1H-tetrazol-4-ilo, 2-metil-tetrazol-5-ilo, 4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 4H-[1,2,4]-tiadiazol-5-oxo-3-ilo, [1,2,3,5]oxatiadiazol-2-oxo-4-ilo, o piridin-3-ilo.

54.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque G $-C(Z)N(R_1)R_2$, 1H-tetrazol-4-ilo, 4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 2-metilaminocarbonilaminofenilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

55.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} ; y fenilo; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de fenilo; carbonilo de C_{1-4} ; hidroxilo, fluoro, y fenoxi, en donde

cualquier sustituyente que contenga fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidroxilo, o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está

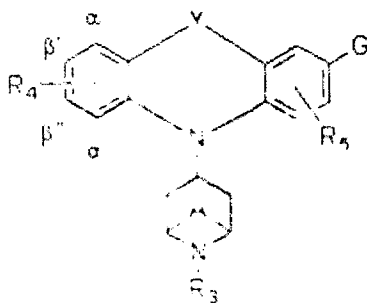
5 pirrolidinilo o piperidinilo en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} , e hidroxilo; R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoilo, 1-H-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-

10 metilo, hidroxietilo, metoxietilo, 2-metilalilo, 2-metilbut-2-enilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me, metiltioetilo, fenetilo, piridin-2-ilmetilo, y tiofen-2-ilmetilo;

56.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R_1 es hidrógeno, etilo o metilo; R_2 es metilo, etilo, fenetilo o hidrógeno; o R_1 y R_2 tomados junto con el átomo de nitrógeno

15 al cual están unidos forman pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, o 3-(S)-hidroxipirrolidin-3-ilo.

57.- Un compuesto de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde: G es $-C(Z)N(R_1)R_2$, 2-metilaminocarbonilaminofenilo, 2-aminocarbonil-fenilo, 1H-tetrazol-4-ilo, 2-metil-tetrazol-5-ilo, 4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-oxo-3-ilo, 4H-[1,2,4]-tiadiazol-5-oxo-3-ilo, [1,2,3,5]oxatiadiazol-2-oxo-4-ilo, o piridin-3-ilo; R_1 es hidrógeno, metilo, o etilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} ; y fenilo; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de fenilo; alcanil de C_{1-4} oxi; hidroxilo, fluoro, y fenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contenga fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidroxilo, o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} , e hidroxilo; R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, alilo, 2-metil-alilo, propinilo, hidroxietilo, metiltioetilo, metoxietilo, tioformilo, feniliminometilo, fenetilo, y heteroalcanilalcanilo de C_{1-8} , en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo, furanilo, piridinilo, tienilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, en donde el fenilo en cualquier grupo que contenga un sustituyente fenilo, está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo. R_4 es de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alcanilo de C_{1-4} ; alcanil de C_{1-4} oxi; halógeno, fenilo, furanilo; imidazolilo;

indazolilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; isoquinolinilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxazolilo; pirazinilo; pirazolilo; piridazinilo; piridinilo; pirimidinilo; pirrolilo; quinolinilo; tetrazolilo; tiazolilo, tienilo e hidroxilo; R_5 es hidrógeno; A es CH_2CH_2 ; Y es O o S; Z es O, NH; y enantiómeros, diastómeros, tautómeros,
 5 solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

58.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque R_2 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo de C_{1-4} ; y fenilo; en donde el alcanilo de C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados
 10 del grupo que consiste de fenilo; alcanil de C_{1-4} oxi; hidroxilo, y 2,6-dimetilfenoxi; y en donde cualquier sustituyente que contenga fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-6} , alcanil de C_{1-6} oxi, fluoro, e hidroxilo, o R_1 y R_2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos
 15 forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo en donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanilo de C_{1-3} , e hidroxilo.

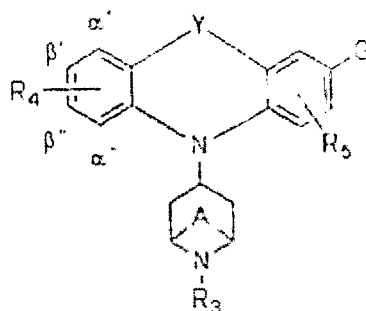
59.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque R_3 es un sustituyente seleccionado del grupo
 20 que consiste de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoilo, 1-H-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxi-etilo, 2-metil-alilo, 2-metil-but-2-enilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me, metiltioetilo, fenetilo, piridin-2-ilmetilo, y tiofen-2-ilmetilo; y R_4 es de uno a dos

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

60.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque R₃ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, carbamimidoilo, 1-H-imidazol-4-ilmetilo, feniliminometilo, 1-prop-2-inilo, tioformilo, 2-hidroxifenil-metilo, hidroxietilo, metoxietilo, alilo, furan-3-ilmetilo, H, Me, metiltioetilo, y fenetilo; R₄ es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, fluoro, α' o β' -fenilo, α' o β' -piridinilo, α' o β' -furanilo e hidroxilo.

61.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque R₃ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de H, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil, 1-H-imidazol-4-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, y feniliminometilo; y R₄ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, fluoro, α' o β' -fenilo, α' o β' -piridinilo, α' o β' -furanilo e hidroxilo.

62.- Un compuesto de la Fórmula (I)



5

Fórmula (I)

seleccionado del grupo que consiste de: Un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es 1H-imidazol-2-il-metilo; R⁴ es α' -hidroxi; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-; un compuesto de la Fórmula (I) en

10 donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es furanil-3-il-metilo; R⁴ es α' -hidroxi; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es H; R⁴ es α' -hidroxi; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es H; R⁴ es α' -metoxi; R⁵ es H; Y es O; y A es -

15 CH₂CH₂-; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es piridin-2-il-metilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es furan-3-il-metilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-

20 dietilaminocarbonilo; R³ es tien-2-il-metilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R³ es bencilo; R⁴ es H; R⁵ es H; Y es O; y A es -CH₂CH₂-; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es piridin-3-ilo; R³ es furan-3-

- ilmetilo; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es furan-2-ilmetilo; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es α' -metilo; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es α' -fenilo; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es α' -cloro; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es H; R^4 es β' -fluoro; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es 2-metilcarbonilamino-fenilo; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es pirrolidin-1-ilo; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; un compuesto de la Fórmula (I) en donde G es N,N-dietilaminocarbonilo; R^3 es furan-3-il-metilo; R^4 es H; R^5 es H; Y es O; y A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

63.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es: Dietilamida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; (3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-metanona; metil-
 5 fenetil-amida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 10 fenoxazina-3-carbonitrilo; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-N.N-dietil-10H-fenoxazina-3-carboxamidina; Endo-N.N-Dietil-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxamidina; Endo-N.N-Dietil-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxamidina; Endo-3-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
 15 amida del ácido endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; Endo-3-[10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; Endo-3-[10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
 dietilamina del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido 6-Hidroxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico;

dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; 10-(8-Metil-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1 H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; N.N-Dietil-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxamidina; 3-[10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; 10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina; N-{2-[10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-fenil}-acetamida; 10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina; 3-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina; 10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenotiazina; 3-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina; 3-Piridin-4-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina.

64.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es N-{2-[10-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-fenil}-acetamida; N-{2-[10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-fenil}-acetamida; N-(2-{10-[8-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-fenil}-acetamida; N-{2-[10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-fenil}-acetamida; 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina; N-(2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-fenil}-acetamida; 10-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenotiazina; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-3-Piridin-3-il-10-

- (8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-3-Piridin-3-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-10H-fenoxazina; Endo-10(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-4-il-10H-fenoxazina; Endo-3-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-3-Piridin-4-il-10-(8-tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina;
- 10 ter-butil éster del ácido exo-3-(3-Piridin-3-il-fenoxazin-10-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octane-8-carboxílico; Exo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-3-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-3-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1 H-tetrazol-5-il)-10H-fenoxazina; Exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-carbonitrilo; Exo-3-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.
- 15
- 20

65.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es [10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona; [10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona; {10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona; [10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona; (3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-metanona; {10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-(3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona; [10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona; (3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-il)-metanona; etilamida del ácido 10-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10(8-Tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-(8-Tiazol-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-[8-(1H-Imidazol-2-

ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido endo-10-(8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-[8-(3-Metil-but-2-enil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-(8-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; o dietilamida del ácido exo-10(8-Tiazol-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico.

66.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es: dietilamida del ácido exo-10-(8-Furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido exo-10-[8-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-7-Piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cloro-6-metoxi-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-6-Metoxi-3-piridin-3-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Endo-10-(8-Aza-

biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-il-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-7-Piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-6-Metoxi-3-piridin-4-il-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina; Endo-6-Metoxi-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina; Endo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-fenil}-acetamida; Endo-N-{2-[10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-fenil}-acetamida; Endo-N-{2-[10-(8-Tiofen-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-fenil}-acetamida; Endo-N-{2-[10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-fenil}-acetamida; Exo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-il)-fenil}-acetamida; Endo-N-{2-[10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenoxazin-3-il)-fenil}-acetamida; Endo-N(2-[10(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-8-metoxi-10H-fenoxazin-3-il)-fenil}-acetamida; 10-(8-Fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-8-il)-10H-fenotiazina; 10-(8-Piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina; 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina; N.N-Dietil-10-(8-fenetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-carboxamidina; N.N-Dietil-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazina-3-carboxamidina; 10-(3-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina; N.N-Dietil-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenotiazin-3-carboxamidina; 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-10H-

fenotiazina; 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenotiazin-4-ol;
 dietilamida del ácido 6-Metoxi-10-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenotiazina-3-carboxílico; dietilamida del ácido 10-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
 6-metoxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico; o dietilamida del ácido 10-(8-Aza-
 5 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenotiazina-3-carboxílico.

67.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque es: dietilamida del ácido Endo-10(8-piridin-2-
 ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazina-3-carboxílico; 10(8-piridin-2-
 ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-fenotiazina; Endo-
 10 10(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-10H-
 fenoxazina; Endo-3-[10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(1H-
 tetrazol-5-il)-10H-fenotiazin-3-il]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; dietilamida del
 ácido Endo-10-[8-(1H-imidazol-2-ilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10H-
 fenotiazin-3-carboxílico; dietilamida del ácido Endo-10-[8-(3-metil-but-2-enil)-8-
 15 aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-10H-fenotiazin-3-carboxílico; Endo-7-piridin-3-il-10-
 (8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-4-ol; Endo-N-(2-
 [10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-hidroxi-10H-fenoxazin-3-il]fenil)-acetamida;
 dietilamida del ácido Endo-10-(8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-
 fenoxazin-3-carboxílico; dietilamida del ácido 6-hidroxi-10-(8-fenetil-8-aza-
 20 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-carboxílico; dietilamida del ácido Endo-
 10-(8-piridin-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-10H-fenoxazin-3-carboxílico;
 dietilamida del ácido Exo-10-(8-piridin-2-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-
 10H-fenoxazin-3-carboxílico; Endo-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-4-

il-10H-fenoxazin-3-ol; Endo-10-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-piridin-3-il-10H-fenoxazin-4-ol; o Endo-10-(8-furan-3-ilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-piridin-3-il-10H-fenoxazina.

68.- Una composición que comprende un enantiómero dextrógiro
5 de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha composición está substancialmente libre del isómero levógiro de dicho compuesto.

69.- Una composición que comprende un enantiómero levógiro
de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha
10 composición está substancialmente libre del isómero dextrógiro de dicho compuesto.

70.- Una composición que comprende el isómero exo de un
compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha
composición está substancialmente libre del isómero endo de dicho
15 compuesto.

71.- Una composición que comprende el isómero endo de un
compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha
composición está substancialmente libre del isómero exo de dicho compuesto.

72.- Una composición farmacéutica que comprende un
20 compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 1, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

73.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 1, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

5 74.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 46, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

75.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 46, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

10 76.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 49, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

77.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 49, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

78.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 50, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 79.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 50, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

80.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 51, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 81.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 51, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

82.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 57, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 83.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 57, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

15 84.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 62, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

85.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 62, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

20 86.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 63, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

87.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 63, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

5 88.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 64, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

89.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 64, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

10 90.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 65, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

91.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 65, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

92.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 66, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 93.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 66, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

94.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 67, mezclada con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 95.- Una composición veterinaria que comprende un compuesto, sal o solvato de conformidad con la reivindicación 67, mezclada con un portador, excipiente o diluyente veterinariamente aceptable.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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 0002.175)
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	PRD2410WOPCT
I	Title of invention	TRICYCLIC DELTA-OPIOID MODULATORS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	TURNHOUTSEWEG 30 B-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@CORUS.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)	COATS, Steven, J.
III-1-5	Address	1029 Brayton Court Quakertown, Pennsylvania 18951 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DAX, Scott, L.
III-2-5	Address	3 Quail Drive Landenberg, Pennsylvania 19350 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DECORTE, Bart
III-3-5	Address	1590 Winding Road Southampton, PA 18966 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant only
III-4-2	Applicant for	all designated States except US
III-4-4	Name (LAST, First)	LIU, Li
III-4-5	Address	271 Fox Chase Lane Doylestown, Pennsylvania 18901 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MCDONNELL, Mark
III-5-5	Address	1280 Sumneytown Pike Lansdale, Pennsylvania 19446 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor		
III-6-1	This person is	applicant and inventor	
III-6-2	Applicant for	US only	
III-6-4	Name (LAST, First)	MCNALLY, James, J.	
III-6-5	Address	321 Heatherfield Drive Souderton, pa 18964 United States of America	
III-6-6	State of nationality	US	
III-6-7	State of residence	US	
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	22 December 2004 (22.12.2004)	
VI-1-2	Number	60/638,315	
VI-1-3	Country	US	
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	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	171	-
IX-3	Claims	37	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	213	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	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 PHARMACEUTICA 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)Original (for **SUBMISSION**)

(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)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet	PCT-SAFE [EASY mode]
	Prepared Using	Version 3.50 (Build 0002.175)
0-9	Applicant's or agent's file reference	PRD2410WOPCT
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	⇒ 1877
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1102
12-4	Remaining sheets 183	
12-5	Additional amount (X) 12	
12-6	Total additional amount I2	2196
12-7	I1 + I2 = I	3298
12-12	EASY Filing reduction R	-79
12-13	Total International filing fee (I-R) I	⇒ 3219
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested 0	
12-15	Fee per document (X) 20	
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 5396
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 5396
12-19	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.	PRD2410WOPCT/MBZ
12-22	Date	21 December 2005 (21.12.2005)
12-23	Name and signature	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. 

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 June 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/069276 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 451/04 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; One Johnson &
Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/046691

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
21 December 2005 (21.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/638,315 22 December 2004 (22.12.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-B2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): COATS, Steven, J.
[US/US]; 1029 Brayton Court, Quakertown, Pennsylvania
18951 (US). DAX, Scott, L. [US/US]; 3 Quail Drive,
Landenberg, Pennsylvania 19350 (US). DECORTE,
Bart [US/US]; 1590 Winding Road, Southampton, PA
18966 (US). LIU, Li [US/US]; 271 Fox Chase Lane,
Doylestown, Pennsylvania 18901 (US). MCDONNELL,
Mark [US/US]; 1280 Sumneytown Pike, Lansdale, Penn-
sylvania 19446 (US). MCNALLY, James, J. [US/US];
321 Heatherfield Drive, Souderton, PA 18964 (US).

(84) 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished
upon receipt of that report*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: TRICYCLIC δ -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 2006/069276 A2

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

RECEIVED
JUL - 6 2006
PCT
J&J PATENT SECTION

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

PRD 2410 WO PCT

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/046691

International filing date (day/month/year)
21.12.2005

Priority date (day/month/year)
22.12.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D451/04 A61K31/46 A61P25/04

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") except that 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 3 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-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bakboord, J

Telephone No. +49 89 2399-2168



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/046691

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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic 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/US2005/046691

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	1-95
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-95
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-95
	No: Claims	

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

V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to tricyclic delta opioid modulators.

V.2 Reference is made to the following documents:

- D1: THOMAS J B ET AL: "4-[(8-Alkyl-8-azabicyclo[3.2.1]octyl-3-yl)-3-arylanilino]-N,N-diethyl benzamides: high affinity, selective ligands for the delta opioid receptor illustrate factors important to antagonist activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, June 2000 (2000-06), pages 1281-1284, XP004200575 ISSN: 0960-894X
- D2: BOYD RE ET AL: "Synthesis and binding affinities of 4-diarylaminotropanes, a new class of delta opioid agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 10, no. 10, 2000, pages 1109-1111, XP002383686
- D3: WO 01/72303 A
- D4: WO 01/46191 A
- D5: WO 2005/003131 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; CARSON, JOHN, R; CODD, ELLEN; RAZLER, CHRIS) 13 January 2005 (2005-01-13)
Document D5 was published after the priority date. In the presumption that the priority is valid this document is not regarded as prior art.

V.3 Novelty

Documents D1-D4 disclose 4-diarylaminotropane derivatives differing from the compounds of formula I in that the phenyl groups are not connected to form a phenothiazine or a phenoxazine group respectively. The compounds are delta opioid modulators.

It is noted that document D5 discloses xanthene derivatives, moreover differing from the compounds of formula I in that the linking group between the tricyclic group and the aza-bicyclo[3.2.1]octyl group is a double bond. The compounds are delta opioid modulators.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-67

therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claims 68-95 describe compositions comprising a compound of formula I and are novel by consequence.

V.4 Inventive step

Starting from documents D1-D4 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved delta opioid modulators. The solution of the applicant resides in providing compounds of formula I. The applicant shows that certain compounds of formula I are modulators of delta opioid. As the structural changes between the compounds of formula I and the compounds of documents D1-D4 have not been made obvious the solution of the applicant may be regarded as involving an inventive step (Art 33(3) PCT).

VI Certain documents cited

WO 2005/003131 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; CARSON, JOHN, R;
Codd, Ellen; Razler, Chris) 13 January 2005 (2005-01-13)

J&J PATENT LAW

Fax: 7325242808

**** Transmit Conf. Report ****

P. 1

Oct 11 2005 16:30

Fax/Phone Number	Mode	Start	Time	Page	Result	Note
915712730140	FINE	11,16:30	1'57"	4	* O K	

Johnson & Johnson

**CORPORATE HEADQUARTERS
PATENT LAW DEPARTMENT
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NEW JERSEY 08933**

FACSIMILE TRANSMISSION COVER SHEET

**TO: Mail Stop: Assignment Recordation
USPTO**

FACSIMILE NUMBER: (571) 273-0140

**FROM: Matthew B. Zisk
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
Tel: (732) 524-1287**

J&J FACSIMILE NUMBER: (732) 524-2808

DATE: October 11, 2005

NUMBER OF PAGES INCLUDING THIS COVER SHEET: 4

COMMENTS:

**Docket No.: - PRD 2410USPSP
Application Serial No. 60/638,315**

**IF THERE IS A PROBLEM WITH THIS TRANSMISSION, PLEASE CALL
(732) 524-1491**

**THIS MESSAGE IS INTENDED ONLY FOR THE INDIVIDUAL OR ENTITY TO WHICH
IT IS ADDRESSED AND MAY CONTAIN INFORMATION THAT IS PRIVILEGED,
CONFIDENTIAL AND EXEMPT FROM DISCLOSURE UNDER APPLICABLE LAW. IF
THE READER OF THIS MESSAGE IS NOT THE INTENDED RECIPIENT, OR THE
EMPLOYEE OR AGENT RESPONSIBLE FOR DELIVERING THE MESSAGE SOLELY**



CORPORATE HEADQUARTERS
PATENT LAW DEPARTMENT
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NEW JERSEY 08933

FACSIMILE TRANSMISSION COVER SHEET

**TO: Mail Stop: Assignment Recordation
USPTO**

FACSIMILE NUMBER: (571) 273-0140

**FROM: Matthew B. Zisk
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
Tel: (732) 524-1287**

J&J FACSIMILE NUMBER: (732) 524-2808

DATE: October 11, 2005

NUMBER OF PAGES INCLUDING THIS COVER SHEET: 4

COMMENTS:

**Docket No.: - PRD 2410USPSP
Application Serial No. 60/638,315**

IF THERE IS A PROBLEM WITH THIS TRANSMISSION, PLEASE CALL
(732) 524-1491

THIS MESSAGE IS INTENDED ONLY FOR THE INDIVIDUAL OR ENTITY TO WHICH IT IS ADDRESSED AND MAY CONTAIN INFORMATION THAT IS PRIVILEGED, CONFIDENTIAL AND EXEMPT FROM DISCLOSURE UNDER APPLICABLE LAW. IF THE READER OF THIS MESSAGE IS NOT THE INTENDED RECIPIENT, OR THE EMPLOYEE OR AGENT RESPONSIBLE FOR DELIVERING THE MESSAGE SOLELY TO THE INTENDED RECIPIENT, YOU ARE HEREBY NOTIFIED THAT ANY DISSEMINATION, DISTRIBUTION OR COPYING OF THIS COMMUNICATION IS STRICTLY PROHIBITED. IF YOU HAVE RECEIVED THIS COMMUNICATION IN ERROR, PLEASE NOTIFY US IMMEDIATELY BY TELEPHONE AND RETURN THE ORIGINAL MESSAGE TO US AT THE ABOVE ADDRESS VIA THE U.S. POSTAL SERVICE. THANK YOU.

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

Commissioner of Patent and Trademarks:

Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party (ies): Bart DeCorte Additional name(s) of conveying party (ies) attached? ☐ Yes ☒ No		2. Name and address of receiving party (ies): Name: Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340-Beerse Belgium Additional name(s) & address (es) attached? ☐ Yes ☒ No	
3. Nature of conveyance: ☒ Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Other Execution Date: September 29, 2005			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: A. Patent Application No.(s) 60/638,315 B. Patent No.(s) Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No			
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Philip S. Johnson, Esq. Chief Patent Counsel Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933-7003		6. Total number of applications & patents involved: 7. Total fee (37 CFR 3.41) \$40.00 ☒ Authorized to be charged to Deposit Account 8. Deposit Account Number: 10-0750/PRD2410USPSP/MBZ	
9. Statement and signature <i>To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.</i> Matthew B. Zisk, Reg. No. 45,257 <u>/Matthew B. Zisk/</u> <u>October 11, 2005</u> Name of Person Signing Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 3			

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:

Box Assignments
Commissioner of Patent and Trademarks
Alexandria, VA 22313-1450

A S S I G N M E N T

Serial No. 60/638,315
Filed December 22, 2004

WHEREAS, Bart DeCorte, residing at 1590 Winding Road, Southampton, PA 18966 (hereinafter called "Assignor"), has made certain new and useful inventions or discoveries relating to

TRICYCLIC - OPIOID MODULATORS

for which he has on the 29th day of September, 2005 executed an application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., a company under the law of the State of America, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title, and interest therein;

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignor has sold, assigned, and transferred, and does hereby sell, assign, and transfer unto said Assignee the entire right, title, and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application whose identification above by serial number and filing date, when available is hereby authorized, and in and to said application, all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignor if this Assignment and sale had not been made;

And Assignor hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

And for the consideration aforesaid, Assignor covenants and agrees with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title he warrants unto said Assignee, its successors and assigns;

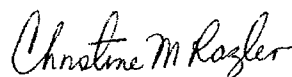
And for the consideration aforesaid, Assignor further covenants and agrees that he will, whenever requested, but without cost to him promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to him relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

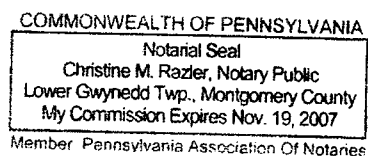
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 29th day of September 2005.


Bart DeCorte (L.S.)

STATE OF *Pennsylvania*
COUNTY OF *Montgomery*) ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 29th day of Sept., 2005, before me, a Notary Public, personally appeared Bart DeCorte, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public



Retino folio 286 y 287

Torjados



No. 07-064018- -00000-0000

Fecha: 2007-06-25 16:34:28 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 287

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

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 y 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 se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B

Firma Responsable

Fecha 25 JUN-7

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia