



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 626**

51 Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03776299 .4**
86 Fecha de presentación : **14.10.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1558610**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Compuestos de aminoquinuclidina sustituida y su uso como ligandos del receptor δ -opioide.**

30 Prioridad: **15.10.2002 US 418603 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Boyd, Robert, E. y**
Reitz, Allen, B.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

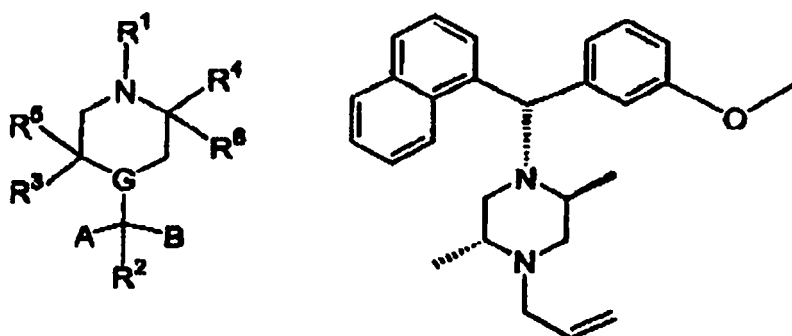
Compuestos de aminoquinuclidina sustituida y su uso como ligandos del receptor δ -opioide.

5 **Campo de la invención**

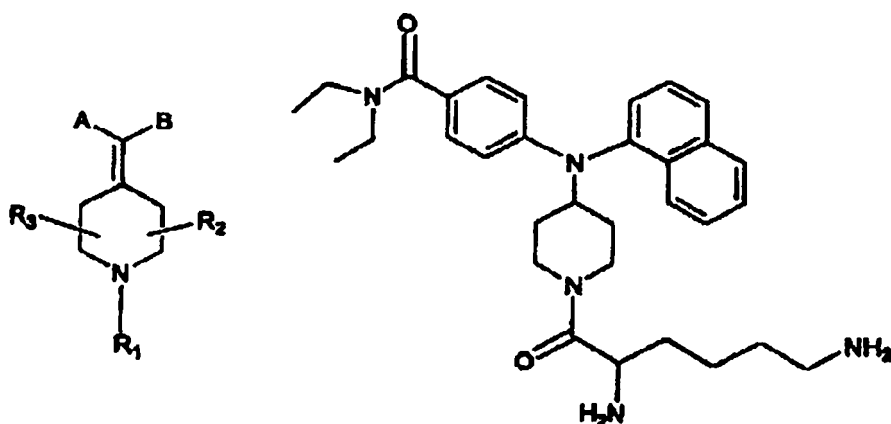
La presente invención se refiere a moduladores de receptor de δ -opioide. Más en particular, la presente invención se refiere a compuestos de aminoquinuclidina sustituida que son moduladores de receptor de δ -opioide.

10 **Antecedentes de la invención**

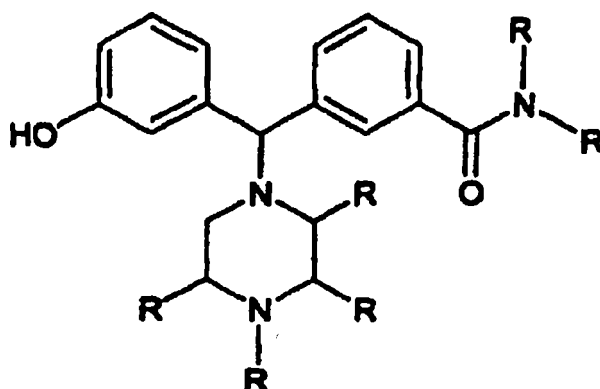
La Patente internacional WO 97/23466 describe compuestos de los que se señala que tienen un efecto analgésico, cuya fórmula general y fórmula preferida es:



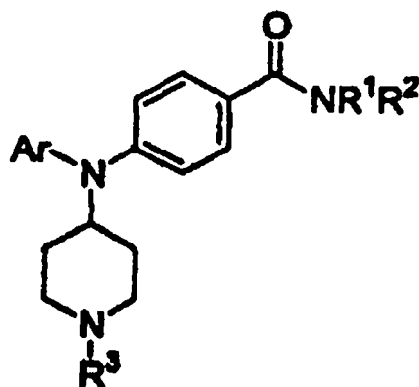
La Patente internacional WO 98128275 describe también compuestos de los que se señala que poseen un efecto analgésico cuya fórmula general y fórmula preferida es:



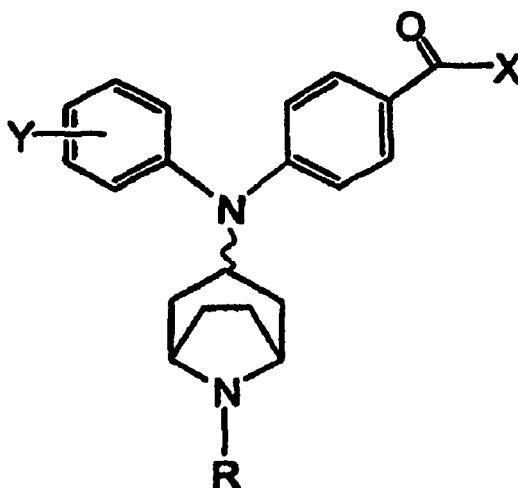
La Patente internacional WO 9315062 se refiere a compuestos que se describen como agonistas de receptor de δ -opioides y μ -opioide que tienen (aproximadamente) la fórmula:



La Patente internacional WO 9828270 de Astra Aktiebolag describe compuestos con actividad analgésica mediada a través de receptor de δ -opiáceo que tiene la fórmula general:



Están descritas la síntesis y las afinidades de unión para compuestos 4-diarilaminotropano de la fórmula general:

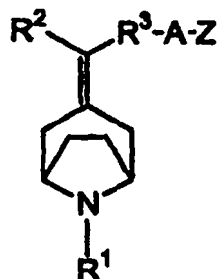


donde R es hidrógeno, metilo, propilo, hexilo, 2-etilbutilo, alilo, 3,3-dimetililo, ciclohexilmetilo, fenetilo, fenilpropilo, 2,2-difeniletilo, 3,4-dimetoxifenetilo, 4-fluorofenetilo, 2-furilmetilo; 3,4-metilendioxi-bencilo, ciano, y X es N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino, N-metil,N-etilamino, N-metil, N-propilamino, N-metil,N-fenilamino, N-etil-N-(4-metil)bencilamino, N-butil,N-etilamino, N-butil,N-propilamino [N-etil,N-(2metil)amino, hidroxilo, O-t-butilo y 1-pirrolidinilo; e Y es hidrógeno, metoxi y metiltio, como agonistas de δ -opioides, (Boyd, R.E.Carson, J.R. Codd E.E., Gauthier, A.D. Neilson, L.A. y Zhang, S.P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10:1109-1111).

Los derivados de ácido 4-[aril(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)*amino-benzoico descritos en la anterior referencia son reivindicados como moduladores de receptor de δ -opioide en la Patente internacional WO 01/46191.

Las 4-[(8-alkil-8-azabicyclo[3.2.1]octil-3-il3-arilamino]-N,N-dietil-benzamidas han sido descritas como ligandos de δ -opioide selectivos (Thomas, J.B.Atkinson, R.N., Rothman, R.B., Burgess, J.P., Mascarella, S.W. Derssch, C.M., Xu, H. y Carroll, F.I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10:1281-1284).

Además, están descritos 3-diarilmetilen)-6-azabicyclo[3.2.1]octanos como moduladores de δ - y μ -receptores en la Patente internacional WO 01/66543



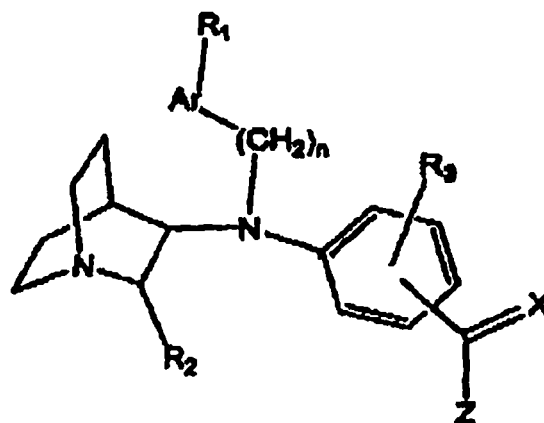
Los compuestos de las referencias anteriores están descritos como agonistas o antagonistas de receptor de δ - y μ -opioide.

Los derivados de aminoquinuclidina sustituida de la presente invención no han sido descritos previamente como moduladores de receptor de δ -opioides.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de aminoquinuclidina sustituida que son moduladores de receptor de δ -opioide. Es también un objeto de la presente invención proporcionar compuestos de aminoquinuclidina sustituida que son agonistas de receptor de δ -opioide útiles como analgésicos. Otro objeto de la presente invención es proporcionar antagonistas de receptor de δ -opioide útiles para tratar enfermedades inmunes, inflamación, estados neurológicos, estados psiquiátricos, drogadicción, alcoholismo, gastritis, diarrea, trastornos cardiovasculares o trastornos respiratorios.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona compuestos de aminoquinuclidina sustituida de Fórmula (I)



Fórmula (I)

donde:

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

n es un entero de 0 a 2;

R₁ corresponde a un sustituyente a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, arilo, aril-alcoxi C₁₋₈, alquil(C₁₋₈)tio, trifluoroalquilo C₁₋₈, trifluoroalcoxi C₁₋₈, amino, -NH-alquilo C₁₋₈, -N[alquilo C₁₋₈]₂, -NH-arilo, -NH(arilo)₂, -NH-alquil(C₁₋₈)arilo, -N[alquil C₁₋₈ arilo]₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₈, -CO₂(arilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₈, C(O)N[alquilo]₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₈, -SO₂H, -SO₂alquilo C₁₋₈, -SO₂NH₂, -SO₂NH-

ES 2 300 626 T3

alquiloC₁₋₈, -SO₂N[alquiloC₁₋₈]₂, -C(O)alquiloC₁₋₈, -C(O)arilo, -C(O)alquil(C₁₋₈)arilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, halógeno, hidroxilo, ciano y nitro.

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₈;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₈, alcoxiC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, alquil(C₁₋₈)tio, trifluoroalquiloC₁₋₈, trifluoroalcoxiC₁₋₈, amino, -NHalquiloC₁₋₈, -N[alquiloC₁₋₈]₂, -CO₂H, -CO₂alquiloC₁₋₈, -CO₂(arilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquiloC₁₋₈, C(O)N[alquilo]₂, -NHC(O)alquiloC₁₋₈, -SO₂H, -SO₂alquiloC₁₋₈, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquiloC₁₋₈, -SO₂N[alquiloC₁₋₈]₂, -C(O)alquiloC₁₋₈, halógeno, hidroxilo, ciano y nitro

X se selecciona del grupo que consiste en S y O

Z es N(R₄)(R₅) o es un anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 5 ó 6 eslabones, donde el citado anillo heterocíclico contiene un eslabón de nitrógeno que es el punto de unión, contiene opcionalmente un eslabón heteroátomo adicional de oxígeno, azufre o nitrógeno y contiene opcionalmente un doble enlace entre dos eslabones del anillo.

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₈, hidroxialquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, arilo y arilalquiloC₁₋₈, donde el citado cicloalquilo, arilo y fracción arilo del aril-alquiloC₁₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, alcoxiC₁₋₈, trifluoroalquiloC₁₋₈, trifluoroalcoxiC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₈ y halógeno; y

la fracción -C(X)Z está unida al fenilo en posición 3 o 4;

donde:

arilo es fenilo, naftalenilo, fenantrenilo o antraceno;

heteroarilo es un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene cinco eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo monocíclico aromático que tiene seis eslabones de los cuales uno, dos o tres eslabones son átomo de N; un anillo bicíclico aromático que tiene nueve eslabones de los cuales al menos un eslabón es átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales, o, un anillo bicíclico aromático que tiene diez eslabones de los cuales uno, dos o tres eslabones son átomos de N; y el heterocíclico es un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene cinco o seis eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene átomos de N, O ó S adicionales; un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene nueve a diez eslabones de los cuales al menos 1 eslabón es un átomo de N, O ó S y que contiene opcionalmente átomos de N, O ó S adicionales;

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Modos de realización de la presente invención incluyen aquellos compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I) en los que, preferiblemente, Ar es fenilo

Modos de realización de la presente invención incluyen aquellos compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I) donde n es preferiblemente un entero de 0 a 1.

Modos de realización de la presente invención incluyen aquellos compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I) donde R₁ es preferiblemente 1 sustituyente.

Preferiblemente, R₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₈, alcoxiC₁₋₈, alquilC₁₋₈tio, halógeno, hidroxilo, trifluoroalquiloC₁₋₈, y trifluoroalcoxiC₁₋₈.

Más preferiblemente, R₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC₁₋₄, halógeno, hidroxilo, trifluoroalquiloC₁₋₄.

Más preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metiltio, cloro, flúor, hidroxilo y trifluorometilo.

Modos de realización de la presente invención incluyen los compuestos seleccionados de los compuestos de Fórmula (I) donde, preferiblemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₄.

Más preferiblemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

Modos de realización de la presente invención incluyen los compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I) donde preferiblemente, R_3 es 1 sustituyente.

Modos de realización de la presente invención incluyen los compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I) donde, preferiblemente, R_3 está sustituido en la posición 3, 4 ó 5.

Modos de realización de la presente invención incluyen los compuestos seleccionados entre los compuestos de Fórmula (I) donde preferiblemente, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , halógeno, trifluoroalquilo C_{1-8} , y trifluoroalcoxi C_{1-8} .

Más preferiblemente, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y halógeno.

Más preferiblemente, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y cloro.

Modos de realización de la presente invención incluyen los compuestos seleccionados de los compuestos de Fórmula (I) en los que, preferiblemente, X es O.

Modos de realización de la presente invención incluyen los compuestos seleccionados de los compuestos de Fórmula (I) donde, preferiblemente, Z se selecciona del grupo consistente en $N(R_4)(R_5)$ o pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo; donde el punto de unión al anillo de pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo de Z es un átomo de nitrógeno del anillo.

Más preferiblemente, Z se selecciona del grupo consistente en $N(R_4)(R_5)$, pirrolidinilo, y morfolinilo, donde el punto de unión para el anillo de pirrolidinilo y morfolinilo de Z es un átomo de nitrógeno de anillo.

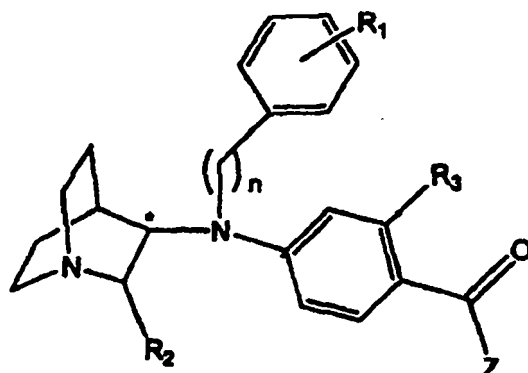
Entre los modos de realización de la presente invención se incluyen los compuestos seleccionados de los compuestos de Fórmula (I) donde, preferiblemente R_4 y R_5 se seleccionan, independientemente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo y arilalquilo C_{1-4} , donde el citado cicloalquilo, arilo y fracción arilo del arilalquilo C_{1-8} , están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, trifluoroalquilo C_{1-4} y trifluoroalcoxi C_{1-4} .

Más preferiblemente, R_4 y R_5 se seleccionan, independientemente del grupo consistente en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Más preferiblemente, R_4 y R_5 se seleccionan, independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo y etilo.

Modos de realización de la presente invención incluyen los compuestos seleccionados de compuestos de Fórmula (I) donde, preferiblemente, la fracción $-C(X)Z$ está sustituida sobre el fenilo en la posición 4.

Compuestos ilustrativos de la Fórmula (I) de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

ES 2 300 626 T3

donde R₁, R₂, R₃, n y Z se seleccionan de:

	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	n	Z	Configuración(*)
5	1	H	H	H	0	N(Et) ₂	-
	2	3-OMe	H	H	0	N(Et) ₂	-
10	3	3-OH	H	H	0	N(Et) ₂	-
	4	3-CF ₃	H	H	0	N(Et) ₂	-
	5	2-OMe	H	H	0	N(Et) ₂	-
15	6	3-Cl	H	H	0	N(Et) ₂	-
	7	3,5-diCl	H	H	0	N(Et) ₂	-
	8	H	<i>trans</i> -Me	H	0	N(Et) ₂	-
20	9	H	<i>cis</i> -Me	H	0	N(Et) ₂	-
	10	3-SMe	<i>trans</i> -Me	H	0	N(Et) ₂	-
	11	H	H	F	0	N(Et) ₂	-
25	12	H	H	Me	0	N(Et) ₂	-
	13	H	H	Cl	0	N(Et) ₂	-
	14	4-OMe	H	H	0	1-	-
30	15	H	H	H	0	pirrolidinil	-
	16	H	H	H	1	o	-
35	17	3-Cl	H	H	1	4-	-
	18	2-F	H	H	1	morfolinilo	-
	19	3-F	H	H	1	N(Et) ₂	-
40	20	H	H	H	1	N(Et) ₂	R
	21	H	H	H	1	N(Et) ₂	S
						N(Et) ₂	
45						N(Et) ₂	
						N(Et) ₂	

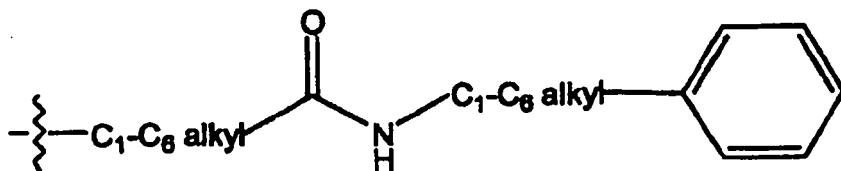
y enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables: Para su 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 (En.) 66, 1, 1). Puede haber, sin embargo, otras sales útiles en la preparación de los compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos se incluyen, sin que quede limitado a ellos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Entre las bases orgánicas o inorgánicas representativas se incluyen, sin que quede limitado solo a ellas, sales básicas o catiónicas tales como benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

Cuando los compuestos según esta invención son quirales, entonces pueden existir como enantiómeros. Además, los compuestos pueden existir como diastereómeros. Ha de entenderse que estos estereoisómeros y mezclas racémicas de ellos entran también dentro del marco de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se comprenderán incluidos en la presente invención. Además, alguna de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y se comprende que,

como tales, quedarán incluidos en la presente invención. Además, alguno de los compuestos puede formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se comprenderá que, como tales solvatos, entren dentro del marco de esta invención.

Según la nomenclatura convencional utilizada a lo largo de esta memoria descriptiva, se da primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente “fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilalquiloC₁-C₆” se refiere a un grupo de la fórmula:



Se entiende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una posición particular en una molécula es independiente de sus definiciones por otras partes de la molécula. Ha de entenderse que los sustituyentes y modelos de sustitución en los compuestos de esta invención podrán ser seleccionados por cualquier especialista en el área para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en el área así como los métodos señalados aquí.

Los términos utilizados para describir la invención son los comúnmente empleados y conocidos por los especialistas. Los términos que tengan, sin embargo, otro significado se definen aquí después. Estas definiciones se aplican a los términos, cuando se emplean a través de la memoria descriptiva, a menos que se limite de otra manera en casos específicos, de forma individual o como parte de un grupo mayor.

“Un sustituyente seleccionado independientemente” se refiere a un grupo de sustituyentes, donde los sustituyentes pueden ser diferentes. Por tanto, número de átomos de carbono designados (por ejemplo C₁₋₈) se referirá, independientemente, al número de átomos de carbono en la fracción alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en que el alquilo aparece como prefijo raíz.

A menos que se especifique de otra manera, el término “alquilo” se refiere a una cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono sustituidos con 1-8 hidrógenos, preferiblemente átomos de carbono sustituidos con 1-6 hidrógenos, y, más preferiblemente átomos de carbono sustituidos con 1-4 hidrógenos. El término “alqueno” se refiere a una cadena lineal o ramificada parcialmente insaturada que consiste solamente en átomos de carbono sustituidos con 2-8 hidrógenos que contiene al menos un doble enlace. El término “alquino” se refiere a una cadena lineal o ramificada parcialmente insaturada que consiste solamente en átomos de carbono sustituidos con 2-8 hidrógenos que contiene al menos un triple enlace. El término “alcoxi” se refiere a O-alquilo donde alquilo es tal como se ha definido antes. El término hidroxialquilo se refiere a radicales donde la cadena de alquilo termina en radical hidroxilo de la fórmula HO-alquilo, donde el alquilo se define como antes. Las cadenas de alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidas dentro de la cadena alquílica o en un átomo carbono terminal.

El término “cicloalquilo” se refiere a un anillo alquílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 a 10 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno. Entre los ejemplos se incluyen, sin que quede limitado a ellos, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término “heterocíclico” se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene cinco a seis eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que contiene, opcionalmente, átomos de N, O ó S adicionales; un anillo bicíclico parcialmente insaturado que tiene nueve o diez eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene átomos de N, O ó S adicionales. Entre los Ejemplos se incluyen, y no queda limitado a ellos, pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

El término “arilo” se refiere a fenilo, naftalenilo, fenantracenilo o antracenilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene cinco eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que, opcionalmente, contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo monocíclico aromático que tiene seis eslabones de los cuales uno, dos o tres eslabones es un átomo de N, O ó S y que, opcionalmente, contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales, o un anillo bicíclico aromático que tiene diez eslabones de los cuales uno, dos o tres eslabones son un átomo de N. Entre los ejemplos se incluyen, sin que se limite solo a ellos, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzo[b]tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolinilo.

ES 2 300 626 T3

Cuando los términos “alquilo” o “arilo” u otro de sus prefijos raíz aparecen en el nombre de un sustituyente (por ejemplo arilalquilo C 1-8) habrá de interpretarse que incluyen las limitaciones dadas antes para “alquilo” y “arilo”. Los números de átomos de carbono designados (por ejemplo C 1-6) se referirán, independientemente, al número de átomos de carbono en una fracción alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en que aparece alquilo como su raíz de prefijo.

El término “halógeno” incluirá yodo, bromo, cloro y flúor.

Los nuevos compuestos de aminoquinuclidina sustituida de la presente invención son moduladores de receptor de δ -opioide útiles. En particular, los presentes compuestos de aminunuclidina incluyen agonistas de receptor de δ -opioide útiles como analgésicos. Entre los ejemplos de dolor considerado dentro del alcance de la presente invención se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, el dolor mediado centralmente, el dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con heridas en tejidos blandos o estructurales, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo tal como el causado por herida incisa, traumatismo o cirugía, así como dolor crónico tal como el causado por estados neuropáticos, neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor tras un ataque o dolores en racimo o migrañas. La utilidad de los presentes compuestos como agonistas de receptor de δ -opioide se puede determinar siguiendo los procedimientos aquí descritos.

Además, determinados compuestos de la presente invención son antagonistas de receptor de δ -opioide útiles como inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes para el tratamiento de estados neurológicos y psiquiátricos, medicamentos para drogadicción y alcoholismo, agentes para el tratamiento de la gastritis y diarrea, agentes cardiovasculares y agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias que tienen efectos secundarios reducidos. La utilidad de los presentes compuestos como antagonistas de receptor de δ -opioide se puede determinar por un especialista en la técnica empleando los modelos animales establecidos.

Un modo de realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de esta invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro modo de realización es una composición farmacéutica hecha por mezcla de uno de los compuestos antes descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro modo de realización es un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos antes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención incluye la utilización de un compuesto de la fórmula (I) para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno modulado por el receptor de δ -opioide. Un modo de realización de la presente invención es para el tratamiento del dolor modulado por agonista de δ -opioide. Otro modo de realización es para el tratamiento de enfermedad inmune, inflamación, estados neurológicos, estados psiquiátricos, drogadicción, alcoholismo, gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares o enfermedades respiratorias moduladas por un antagonista de δ -opioide.

Se puede administrar un compuesto a un sujeto que necesita el tratamiento por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, sin que quede limitado solo a ellas, vía oral, nasal, sublingual, ocular, transdérmica, rectal, vaginal y parenteral (es decir, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, etc.).

Una dosis terapéuticamente eficaz para uso de los presentes compuestos, o una composición farmacéutica de los mismos, comprende un intervalo de dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1.000 mg, en particular de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg o, más en particular, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg de ingrediente activo por día para un peso corporal medio (70 kg).

Para administración oral, se proporciona preferiblemente una composición farmacéutica en la forma de tabletas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto que se va a tratar. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a una dosis diaria única o, la dosis total diaria, se puede administrar en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

Quedará claro para un especialista en la técnica que las dosis terapéuticamente eficaces para los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará según el efecto buscado. Por tanto, las dosificaciones óptimas que se administren pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular empleado, el modo de administración, la concentración de la preparación, y el avance del estado de la enfermedad. Además, factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo la edad, peso, dieta y tiempo de administración, llevarán a la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y regímenes de dosificación o mediante aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica cuando se requiera el uso de los compuestos de la invención como moduladores de receptor de δ -opioide para un sujeto que lo necesita.

Los términos utilizados para describir la invención se emplean comúnmente y son conocidos por los especialistas en esta área. Tal como aquí se utilizan, las siguientes abreviaturas tienen los significados que se indican:

5	Cpd	Compuesto
	B/NAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	DCE	1,2-dicloroetano
10	h	Hora
	HATU	hexametilfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'.tetrametiluronio
	min	Minuto
15	Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0)
	rt	Temperatura ambiente
20	TLC	Cromatografía en capa fina.

Métodos sintéticos generales

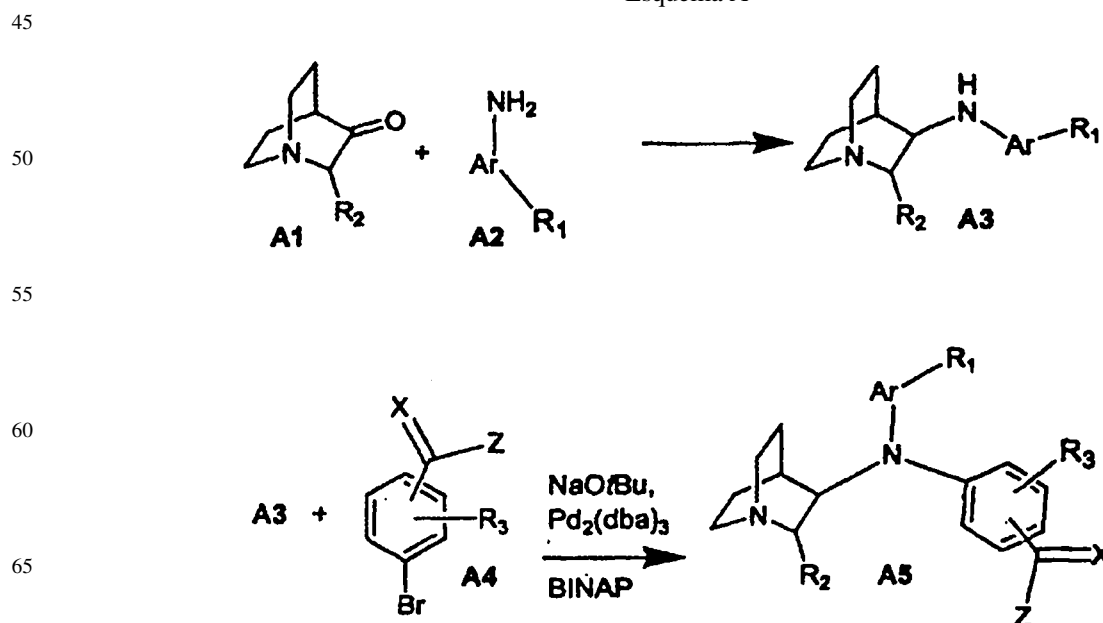
25 Se pueden sintetizar compuestos representativos de la presente invención siguiendo los métodos de síntesis generales descritos después, que quedan ilustrados en los esquemas dados a continuación. Dado que los esquemas son solo ilustrativos, la presente invención no habrá de considerarse limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas entra dentro de los conocimientos de los especialistas en esta área.

30 El esquema A ilustra la preparación de ciertos compuestos de aminonuclidina objetivo de la invención según el cual el Compuesto A1, 3-quinuclidinona, se somete a alquilación reductora con un Compuesto arilamino A2 en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar un Compuesto A3 3-aminoquinuclidina N-sustituida. Alternativamente, esta alquilación reductora se puede llevar a cabo por reacción de la 3-quinuclidinona A1 con un compuesto arilamino A2 para formar primero la imina, que en algunos casos se hace en presencia de Ti(iOPr)₄, seguido de reducción de la correspondiente imina con un agente reductor tal como borohidruro de sodio para proporcionar un Compuesto 3-aminoquinuclidina N-sustituida A3.

40 El Compuesto 3-aminoquinuclidina A3 se somete entonces a arilación de Buchwald-Hartwig con un Compuesto bromuro de arilo adecuadamente sustituido A4 para dar Compuesto N-fenil-N-benzamido-3-aminoquinuclidina A5.

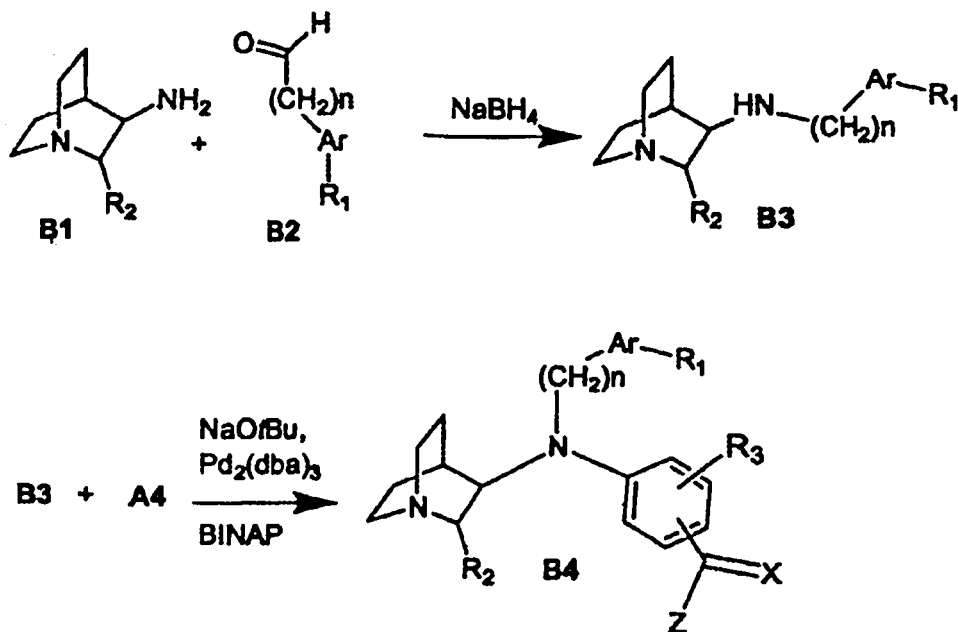
El Esquema A ilustra el método antes descrito.

Esquema A



El esquema B describe la preparación de ciertos compuestos de aminoquinuclidina objetivo de la invención por el que un Compuesto B1 3-aminoquinuclidina se somete a alquilación reductora con un Compuesto aldehído apropiadamente sustituido B2 para dar el Compuesto 3-aminoquinuclidina N-sustituída B3. El Compuesto 3-aminoquinuclidina B3 se somete entonces a una reacción de arilación Buchwald-Hartwig para dar el Compuesto N-bencil-N-4-benzamido-3-aminoquinuclidina B4.

Esquema B



Métodos sintéticos específicos

Compuestos específicos representativos de la invención se pueden preparar de la forma descrita en los siguientes ejemplos que se dan con propósito ilustrativo y no limitativo. Por motivo de claridad, los números entre paréntesis que siguen a los nombres de los compuestos indican la sal estequiométrica asociada al compuesto, que queda ejemplificado además por los datos analíticos calculados. No se ha intentado hacer óptimos los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Un especialista en la técnica sabrá cómo incrementar tales rendimientos por las variaciones de rutina en tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

Ejemplo 1

Fumarato de N,N-Dietil-4-[fenil-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]bencimida [1:1] (Compuesto 1)

(Método 1 A) A una mezcla de 9,3 g (0,1 moles) de anilina y 16,1 g (0,1 moles) de hidrocloreto de 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona en 250 ml de dicloroetano (DCE) se añadieron 31,8 g (0,15 moles) de Na(OAc)₃BH y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NaOH 3N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de CHCl₃. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y luego se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre sílice (95/5 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH) para dar N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (6,0 g 30%) como un sólido blancuzco.

MH=203

RMN ¹H (CDCl₃) 1,46(m, 1H), 1,75(m, 3H), 2,0(m, 1H), 2,55(m, 1H), 2,95(m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,8 (s, 1H), 6,6 (d, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,2(t, 2H)

(Método 1B) Se agitó durante toda la noche una mezcla de 1,26 g de 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona y 0,93 g de anilina y 4,4 ml de Ti(iPrO)₄ a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOH y se añadieron entonces píldoras de NaBH₄ (0,8 g) hasta que la reacción se juzgó completa por cromatografía TLC. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se diluyó con NaOH 3N, agua y EtOAc y la mezcla se filtró a través de decalite. Se lavó la torta del filtro con EtOAc adicional. El filtrado se pasó a un embudo separador y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de EtOAc. Se lavaron con agua los extractos orgánicos combinados y después con salmuera y se secaron sobre K₂CO₃ seco. La solución se filtró entonces y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se

ES 2 300 626 T3

cromatografió sobre sílice (90/7,5/2,5 CHCl₃/MeOH/NH₃ 7,0 M en MeOH) para dar N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (1,5, 75%) como un sólido blanco.

La RMN ¹H (CDCl₃) se correspondía con la del Método 1 A.

Se calentó a 100-150°C una solución de 0,5 g (2,5 mmoles) de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, 0,64 g (2,5 mmoles) de N,N-dietil-4-bromobenzamida, 23 mg (0,025 mmoles) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), y 47 mg (0,075 mmoles) de BINAP y 0,36 g (3,75 mmoles) de NaO/Bu en 5 ml, de tolueno seco, durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y diluyó con agua y EtOAc. Se extrajo la capa acuosa con una segunda porción de EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y después con salmuera y se secaron luego sobre K₂CO₃. Se filtró la solución y el disolvente se dejó evaporar al vacío. Se cromatografió el residuo sobre sílice (96/4 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se dejó evaporar al vacío y se recrystalizó el residuo en acetona para dar el Compuesto 1 (0,45 g, 37%) como un sólido blanco 181-183°C.

MH⁺ = 378

RMN-¹H (DMSO-d₆) 1,05 (t, 6H), 1,35 (m, 1H), 1,65(m, 1H), 1,8(2, mH), 2,05(s ancho, 1H), 2,7(m, 1H), 2,7(m, 1H), 3,0(m, 4H), 3,3(s ancho, 4H), 3,55(t, 1H), 4,3(t, 1H), 6,45(s, 2H), 6,8(2, 2H), 7,2(m, 5H), 7,4(t, 2H)

Análisis.	Calculado para C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O . C ₄ H ₄ O ₄ :	C 68,13; H 7,15; N 8,51
	Encontrado:	C 67,81; H 7,03, N 8,40

Ejemplo 2

Hidrato de fumarato de N,N-dietil-4-[metoxifenil]-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]benzamida [1:1:0,5] (Compuesto 2)

(Método 2 A). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una solución de 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (8,1 g, 50 mmoles), *m*-anisidina (6,2 g, 50,0 mmoles) y tamices moleculares 4A en 50 ml de EtOH. Se añadieron píldoras de NaBH₄ hasta que la reacción se juzgó completa por cromatografía TLC, momento en que se dejó evaporar la mayor parte del EtOH al vacío y el residuo se repartió entre NaOH 3N y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con una segunda porción de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua y después con salmuera y se secaron luego sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y el disolvente se dejó evaporar al vacío. Se disolvió el residuo en 2-PrOH y se trató con 1,5 g de ácido fumárico. El producto se recogió y recrystalizó en 2-PrOH para dar N-(3-metoxifenil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (5,2 g, 30%) como un intermediario, un sólido blancuzco. MH⁺ = 233.

Utilizando el mismo procedimiento que el descrito antes para el Compuesto 1 y el intermediario N-(3-metoxifenil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (97/3 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se evaporó al vacío. La base libre obtenida se trató con 1 equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH. Después de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se trituró con Et₂O para dar 0,18 g (rendimiento del 6%) de Compuesto 2 como sólido amorfo.

MH⁺ = 408

RMN-¹H (DMSO-d₆) 1,05 (t, 6H), 1,35 (m, 1H), 1,75(m, 3H), 2,05(s ancho, 1H), 2,7(m, 1H), 2,95(m, 4H), 3,3(s ancho, 4H), 3,45(m, 1H), 3,7(s, 3H), 4,2 (m, 1H), 6,45(s, 2H), 6,8(m, 5H), 7,3(m, 3H)

Análisis.	Calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ . 0,5H ₂ O:	C 65,40; H 7,19; N 7,89
	Encontrado:	C 65,60; H 7,13, N 7,67

Ejemplo 3

Hidrato de fumarato de N,N-dietil-4-[3-hidroxifenil]-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]benzamida [1:1:0,5] (Compuesto 3)

A una solución de hidrato de fumarato de N,N-dietil-4-[3-metoxifenil]-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]benzamida (Compuesto 2) (0,3 g, 0,74 mmoles) en CH₂Cl₂ enfriada a -78°C se añadió BBr₃ (4,5 ml, 4,45 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se apagó con hielo/NaHCO₃ y se calentó entonces la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con CHCl₃, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se dejó evaporar el disolvente al vacío. Se cromatografió el residuo sobre sílice 93/7 (CHCl₃/NH₃ al 10% en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se evaporó y se combinó el residuo con 1 equivalente de ácido fumárico en MeOH. Se filtró la solución y se dejó evaporar el disolvente para dar Compuesto 3 (0,085 g, 23%) como un semisólido. MH⁺ = 394.

ES 2 300 626 T3

Ejemplo 4

Hidrocloruro de N,N-dietil-4-[3-trifluorometilfenil]-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]benzamida [1:1] (Compuesto 4)

Utilizando el método 1 A y THF como disolvente y m-trifluorometil-anilina en lugar de anilina, se obtuvo un producto bruto que y se purificó por cromatografía sobre sílice (97/3 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH) para dar N-3-trifluorometilfenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina como intermediario (1,3 g, rendimiento del 10%), sólido amarillo pálido. MH⁺ = 271.

Utilizando el procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N-(3-trifluorometilfenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (97/3 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se dejó evaporar al vacío. Se disolvió el residuo en Et₂O y se trató con Et₂O.HCl. Se recogió un sólido y se recrystalizó de acetona para dar Compuesto 4 (0,15 g, 12%) como sólido blanco.

MH⁺ = 487

RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,1 (s ancho, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,15 (s ancho, 1H), 3,3(m, 8H), 3,8(m, 1H), 4,45(m, 1H), 7,15(d, 2H), 7,4(m, 5H), 7,55(t, 1H).

Análisis.	Calculado para C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ ·HCl:	C 62,30; H 6,48; N 8,72
	Encontrado:	C 61,77; H 6,33, N 8.38

Ejemplo 5

Hidrocloruro de N,N-Dietil-4-[(2-metoxifenil)-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-benzamida [1:1] (Compuesto 5)

Utilizando el Método 1B y o-anisidina en lugar de anilina, se produjo un producto bruto y se cromatografió sobre sílice (97/3 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH) para dar N-(2-metoxifenil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (1,5 g, 13%) como un intermediario, en forma de aceite.

Utilizando el mismo procedimiento que el descrito para el Compuesto 1 y N-(2-metoxifenil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (97/6 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se trató con Et₂O.HCl para dar Compuesto 5 (0,06 g, 2% como un sólido blanco.

MH⁺ = 408

RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,05 (t, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,2 (s, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,1(t, 2H), 3,3 (m, 6H), 3,7 (s 3H), 3,8 (t, 1H)4,45 (m, 6H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (t, 1H), 4,45 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 10,1 (s ancho, 1H).

Ejemplo 6

Hidrocloruro de N,N-Dietil-4-[(3-clorofenil)-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-benzamida [1:1] (Compuesto 6)

Utilizando el Método 1B y 3-cloroanilina en lugar de anilina se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (95/5 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH) para dar N-(3-clorofenil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (1,5 g, 13%) como intermediario, en forma de aceite. MH⁺ = 237.

Utilizando el mismo procedimiento que el descrito para el Compuesto 1 y N-(3-clorofenil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (95/5 CHCl₃/NH₃ 1,0 M en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se trató con Et₂O.HCl para dar Compuesto 6 (0,083 g, 7%) como un sólido blanco.

MH⁺ = 412, 414

RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,05 (t, 6H), 1,5 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,1 (s ancho, 1H), 2,9 (q, 1H), 3,4 (m, 8H), 3,8 (t, 1H), 4,4 (t, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (m, 3H).

ES 2 300 626 T3

Ejemplo 7

Hidrocloreto de N,N-dietil-4-(3,5-diclorofenil)-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)-benzamida [1:1] (Compuesto 7)

5 Utilizando el Método 1B y 3,5-dicloroanilina en lugar de anilina, se obtuvo un producto bruto que se cromatógrafió sobre sílice (92/8 CHCl₃/NH₃ 0,5M en MeOH) para dar N-3,5-diclorofenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (1,6 g, 12%) como un intermediario, un sólido blancuzco.

MH⁺ = 271, 273, 275

10

Utilizando el mismo procedimiento descrito para el Compuesto 1 y N-(3,5-diclorofenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatógrafió sobre sílice (96/4 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se disolvió en acetona y se trató con Et₂O.HCl. El producto se recogió por filtración y se recrystalizó en MeCN para dar Compuesto 7 (0,67 g, 46%) como un sólido blanco.

15

MH⁺ = 446, 448, 450

RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,1 (t, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2s (s, 1H), 3,0 (q 1H), 3,4 (m, 8H), 3,85 (t, 1H), 4,45 (t, 1H), 6,9 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,45 (d, 2H),

20

Análisis. Calculado para C₂₄H₂₉ Cl₂N₃O. HCl: C 59,70; H 6,26; N 8,70
Encontrado: C 59,52; H 6,24, N 8,89

25

Ejemplo 8

Hidrocloreto de fumarato de N,N-dietil-4-[fenil-(trans-2-metil-1-azabicyclo [2.2.2]octan-3-amino)]benzamida [1:1:0,5] (Compuesto 8)

30

Se hidrógeno una mezcla de 10,1 g (58,4 mmoles) de hidrato del hidrocloreto de 2-metilen-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona, 8,1 g de K₂CO₃ y 100 mg de PtO₂ en 100 ml de MeOH a 10-15 psi (0,70 - 1,05 kg/cm²) de H₂ durante aproximadamente 1 hora. La solución se filtró a través de dicalite y el disolvente se evaporó al vacío. Se disolvió el residuo en CHCl₃ y se filtró de nuevo con dicalite. El filtrado se evaporó al vacío para dar 4,7 g (58% de rendimiento) de 2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona, Compuesto 8A como un aceite amarillo.

35

RMN ¹H (CDCl₃) 1,3 (d, 3H), 2,0 (m, 4H), 2,4 (t, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,2 (m, 3H).

Este material fue utilizado sin posterior purificación en la siguiente etapa.

40

Utilizando el método 1B y 2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona, Compuesto 8 A, en lugar de 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona, se obtuvo un producto bruto que se cromatógrafió sobre sílice (92/8 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH) para obtener 3,6 g de producto como una mezcla de diastereómeros. Una segunda cromatografía (75/25 EtOAc/ NH₃ 0,5 M en MeOH) dio trans-2-metil-N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, Compuesto 8B (0,56 g, 4%) como una aceite amarillo claro.

45

MH⁺ = 217

RMN ¹H (CDCl₃) 1,25 (d, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 4H), 3,65 (d, 1H), 6,6 (d, 2H), 6,7 (t, 1H), 7,2 (t, 2H).

50

Se aisló también el *cis*-2-metil-N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, Compuesto 8C.

Utilizando el mismo procedimiento que el descrito para el Compuesto 1 y N-fenil-(trans-2-metil-1-azabicyclo [2.2.2]octan-3-amina), Compuesto 8B, en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatógrafió sobre sílice (96/4 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo obtenido se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH. El disolvente se dejó evaporar al vacío y el residuo se trituró con EtOAc para dar Compuesto 8 (0,22 g, 21%) como sólido blancuzco.

55

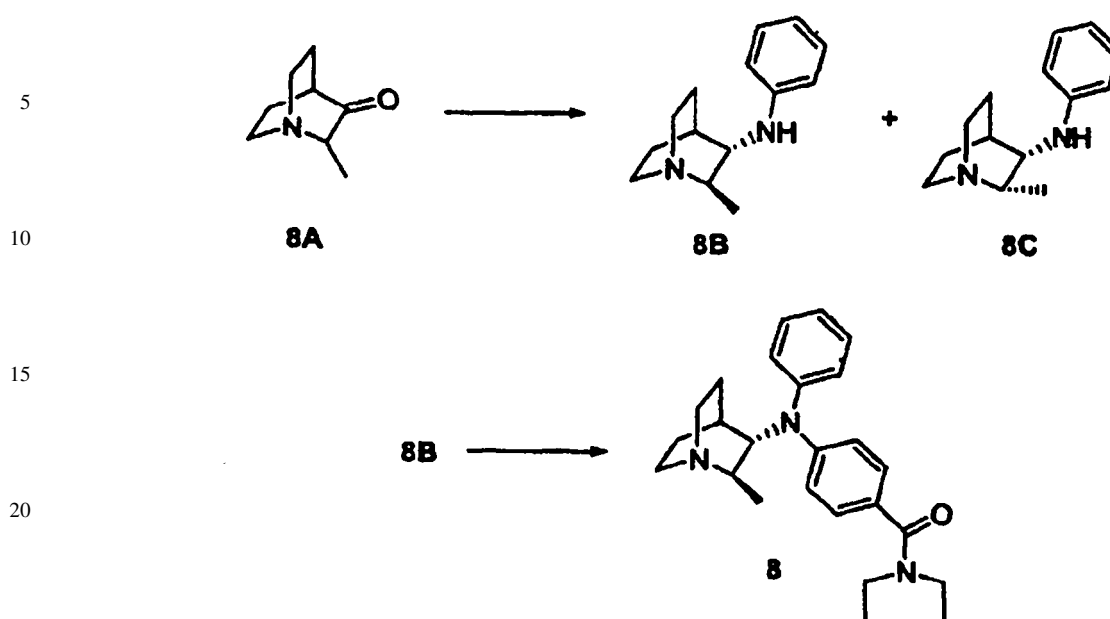
60

MH⁺ = 392

RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,1 (t, 6H), 1,2 (d, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,3 (s ancho, 1H), 2,9 (m, 4H), 3,35 (m, 5H), 3,9 (d, 1H), 6,5 (s, 2H), 6,7 (2, 2H), 7,2 (t, 4H), 7,3 (t, 1H), 7,5 (t, 2H).

65

Análisis. Calculado para C₂₅H₃₃ N₃O. C₄H₄O₄.0,5H₂O : C 67,42; H 7,41; N 8,13
Encontrado: C 67,61; H 7,29, N 7,85



Ejemplo 9

N,N-dietil-4-[fenil-(*cis*-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)benamida (Compuesto 9)

Se aisló también *cis*-2-metil-N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, Compuesto 8C, a partir de la mezcla de diastereómeros descrita en el Ejemplo 8. $MH^+ = 217$

RMN 1H ($CDCl_3$) 1,25 (d, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,7 (m, 4H), 1,9 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,7 (t, 1H), 7,2 (t, 2H).

Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y *cis*-2-metil-N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, Compuesto 8C, en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto y se cromatografió sobre sílice (92/8 $CHCl_3/NH_3$ 0,5 M en MeOH) para dar Compuesto 9 (0,024 g, 3%)

$MH^+ = 392$

RMN 1N ($DMSO-d_6$) 0,9 (m, 2H), 1,3 (m, 10H), 1,7 (s ancho, 4H), 2,0 (s, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,5 (s ancho, 2H), 3,7 (t, 1H), 3,95 (d, 1H), 6,5 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,25 (m, 3H), (m, 2H).

Ejemplo 10

Fumarato de N,N-dietil-4-[(3-tiometilfenil)-*trans*-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]benzamida (Compuesto 10)

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 8 y 3-tiometilfenilina en lugar de anilina, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (75/25 EtOAc/ NH_3 0,5 M en MeOH) para dar *trans*-2-metil-N-(3-tiometilfenil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina como un intermediario (0,4 g, 4%).

$MH^+ = 263$

Utilizando el mismo procedimiento que el descrito antes para el Compuesto 1 y N-(3-tiometilfenil)-*trans*-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (94/6 $CHCl_3/NH_3$ 0,5 M en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo obtenido se combinó con 1 equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH y se dejó entonces evaporar al vacío el disolvente. El residuo se trituroó con EtOAc para dar Compuesto 10 (0,26 g, 9%) como un sólido de color bes de punto de fusión 163-165°C..

$MH^+ = 438$

RMN 1N ($DMSO-d_6$) 1,1 (t, 6H), 1,2 (d, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,95 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,3 (m, 5H), 3,95 (d, 1H), 6,5 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (t, 1H),

ES 2 300 626 T3

Análisis. Calculado para $C_{26}H_{35}N_3OS$. $1,5C_4H_4O_4$: C 62,83; H 6,76; N 6,87
Encontrado: C 72,76; H 6,87, N 6,75

5 Ejemplo 11

Fumarato de N,N-dietil-4-[fenil]-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]fluoro-benzamida [1:1] (Compuesto 11)

10 A una solución de 20,0 g (0,091 moles) de ácido 2-fluoro-4-bromobenzoico en 200 ml de benceno, se añadieron 40 ml de $SOCl_2$ y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. Se evaporaron al vacío el disolvente y el exceso de $SOCl_2$. Se recogió el residuo en benceno y se volvió a dejar evaporar de nuevo al vacío (2x) para separar el $SOCl_2$. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió, de una vez, a una mezcla de 100 ml de $HNEt_2$ en NaOH diluido/hielo/ CH_2Cl_2 . Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa acuosa se extrajo con una segunda porción de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y 15 después con salmuera y se secaron luego sobre Na_2SO_4 . Se filtró la solución y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se recrystalizó en hexano para obtener N,N-dietil-2-fluoro-4-bromobenzamida (13,2 g, 52%) como un intermediario, una crema coloreada sólida.

20 RMN 1H ($CDCl_3$) 1,05 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 3,2 (q, 2H), 3,55 (q, 2H), 7,25 (m, 3H).

Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el compuesto 1 y N,N-dietil-2-fluoro-4-bromobenzamida en lugar de N,N-dietil-4-bromo-benzamida, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (95/5 $CHCl_3/NH_3$ 0,5 M en MeOH). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH y después se dejó evaporar el disolvente al vacío. 25 El residuo se recrystalizó en acetona para dar Compuesto 11 (0,5 g, 39%)

$MH^+ = 396$

30 RMN 1N ($DMSO-d_6$) 0,95-1,25 (2m, 6H), 1,4 (m, 2H), 1,7-2,0 (2m, 2H), 2,7-3,3 (m, 8H), 3,6 (d, 2H), 3,6 (m, 1H), 2,5 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 6,5 (m, 4H), 7,1 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,55 (m, 2H)

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{30}FN_3O \cdot C_4H_4O_4$: C 65,74; H 6,70; N 8,21
Encontrado: C 65,65; H 6,69, N 8,21

35

Ejemplo 12

Fumarato de N,N-dietil-4-[fenil]-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-3-metil-benzamida [1:1] (Compuesto 12)

40 Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N,N-dietil-2-metil-4-bromobenzamida en lugar de N,N-dietil-4-bromo-benzamida, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (94/6 $CHCl_3/NH_3$ 0,5 M en MeOH). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH. Se dejó evaporar el disolvente al vacío y el residuo se trituró con acetona para dar Compuesto 12 (0,74 g, 58%)

$MH^+ = 392$

50 RMN 1N ($DMSO-d_6$) 0,95 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,9 (s, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,9 (m, 6H), 3,45 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 6,5 (s, 2H), 6,8 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,4 (t, 2H)

Análisis. Calculado para $C_{25}H_{33}N_3O \cdot C_4H_4O_4$: C 67,88; H 7,56; N 8,19
Encontrado: C 67,93; H 7,29, N 7,98

55

Ejemplo 13

Fumarato de N,N-dietil-4-[fenil]-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-3-cloro-benzamida [1:1] (Compuesto 13)

60 Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N,N-dietil-2-cloro-4-bromobenzamida en lugar de N,N-dietil-4-bromo-benzamida, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (93/7 $CHCl_3/NH_3$ 1,0 M en MeOH). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH y se dejó entonces evaporar el disolvente al vacío y el residuo se recrystalizó en acetonitrilo para dar Compuesto 13 (1,17 g, 44%)

65

$MH^+ = 412, 414$

ES 2 300 626 T3

RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,0 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,0 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,5 (m, 2H)

Análisis. Calculado para C₂₄H₃₀ ClN₃O · C₄H₄O₄: C 63,69; H 6,49; N 7,96
Encontrado: C 63,68; H 6,64, N 8,14

Ejemplo 14

Fumarato de N-pirrolidinil-4-[(metoxifenil)-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-benzamida [1:1] (Compuesto 14)

Utilizando el método 1A y p-anisidina en lugar de anilina, se obtuvo un producto bruto que se purificó por cromatografía (98/2 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH). para obtener N-(3-metoxifenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina como un intermediario, en forma de sólido de color tostado. MH⁺ = 233

Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N-(4-metoxifenil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina en lugar de N-(fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina y N-pirrolidinil-4-bromobenzamida en lugar de N,N-dietil-4-bromobenzamida, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (96/4 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH y se dejó entonces evaporar el disolvente al vacío. Se recogió un sólido que se recrystalizó en MeCN para dar Compuesto 14 (0,25 g, 10%)

MH⁺ = 406

RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,35 (s ancho, 2H), 1,55 (s ancho, 2H), 1,8 (s ancho, 8H), 2,05 (s, 2H), 2,9 (m, 5H), 3,45 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,55 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

Ejemplo 15

Fumarato de N-morfolino-4-[fenil-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]benzamida [1:1] (Compuesto 15)

Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N-morfolino-4-bromobenzamida en lugar de N,N-dietil-4-bromo-benzamida, se obtuvo un producto bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (96/4 CHCl₃/NH₄OH al 10% en MeOH). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH y se dejó entonces evaporar el disolvente al vacío y el residuo se recrystalizó en MCN para dar Compuesto 15 (0,31 g, 24%) como un sólido blanco, de punto de fusión 181-183°C

MH⁺ = 392

RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,4 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 3,5 (m, 10H), 4,25 (m, 1H), 8,5 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,3 (m, 5H), 7,45 (m, 2H)

Análisis. Calculado para C₂₄H₂₉ N₃O₂ · C₄H₄O₄: C 66,26; H 6,55; N 8,26
Encontrado: C 65,46; H 6,46, N 8,11

Ejemplo 16

Hidrato de fumarato de N,N-dietil-4-[fenilmetil-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]benzamida (1:1,5:1) (Compuesto 16)

A una solución de dihidrocloruro de 3-aminoquinuclidina (8,0 g, 40,0 mmoles) en EtOH (100 ml), se añadió un exceso de Na₂CO₃ y la mezcla se agitó durante 1 hora y después se filtró. A esta solución se añadió benzaldehído (3,2 g, 30,0 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se le añadió entonces NaBH₄ (3 píldoras, 0,4 g cada una) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se dejó evaporar el disolvente al vacío y el residuo se repartió entre Na₂CO₃ al 10% y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se cromatografió sobre sílice (92/8 CHCl₃/NH₃ 1,0 M en MeOH) para dar N-fenilmetil-1-azabicyclo-[2.2.2]octan-3-amina (4,2 g, 76% como un intermediario, un aceite amarillo pálido.

MH⁺ = 217

RMN (CDCl₃) 1,4 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 2,45 (2m, 1H), 2,8 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,75 (d, 2H), 7,3 (m, 5H)

ES 2 300 626 T3

Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N-fenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (94/6 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se trató con un equivalente de ácido fumárico y el residuo se recrystalizó en acetonitrilo para dar

5 Compuesto 16 (0,22 g, 9%) como un sólido bes, punto de fusión 107-110°C

MH⁺ = 392

10 RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,15 (t, 6H), 1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 3,3 (m, 5H), 3,55 (t, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 6,5 (s, 2H), 6,8(s, 2H), 7,35 (m, 7H)

Análisis.	Calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O . 1,5C ₄ H ₄ O ₄ . H ₂ O:	C 63,79; H 7,06; N 7,20
Encontrado		C 63,94; H, 7,15; N, 7,09

15 Ejemplo 17

Fumarato de N,N-dietil-4-[(3-clorofenilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-benzamida [1:1] (Compuesto 17)

20 Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla de dihidrocloruro de aminoquinuclidina (2,0 g, 10,0 mmoles), NEt₃ (1,3 ml) y 3-clorobenzaldehído (1,5 g, 11,0 mmoles) en THF (50 ml). A lo anterior se añadió Na(OAc)₃BH (3,2 g, 15 mmoles) y la reacción se agitó durante toda la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con NaOH 3 N y agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y luego con salmuera y se secaron obre K₂CO₃. La solución se filtró y el disolvente se dejó evaporar al vacío para dar un aceite que

25 se cromatografió sobre sílice (94/6 CHCl₃/ NH₃ 0,5M en MeOH). Se combinaron las fracciones apropiadas y se dejó evaporar el disolvente al vacío para dar N-[(3-clorofenilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (0,75 g, 30%) como un intermediario, en forma de semi-sólido amarillo claro.

MH⁺ = 251.253. La RMN ¹H era consistente con la estructura asignada.

30 Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N-[(3-clorofenilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina) en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina, se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (96/4 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH y el disolvente se dejó evaporar al vacío y el residuo se recrystalizó en acetona para dar Compuesto 17 (0,14 g, 9%) como un sólido blancuzco, punto de fusión 193-196°C

MH⁺ = 426, 428

40 RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,1 (t, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 3,0 (m, 4H), 3,3 (m, 7H), 4,15 (m, 1H), 4,7 (dd, 2H), 6,5 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,3 (m, 6H)

Análisis.	Calculado para C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O . C ₄ H ₄ O ₄ :	C 54,26; H 6,69; N 7,75
Encontrado		C 64,30; H, 6,54; N, 7,78

45 Ejemplo 18

50 *Fumarato de N,N-dietil- 4-[(3-fluorofenilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-benzamida [1:1,5:0,75] (Compuesto 18)*

55 Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Ejemplo 17 y 2-fluorobenzaldehído en lugar de 3-clorobenzaldehído se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (92/8 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH) para dar N-[(2-fluorofenil)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (0,72 g, 15%), como intermediario, en forma de aceite incoloro.

60 Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N-[(3-clorofenil)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina. en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (96/4 CHCl₃/NH₃ 0,5 M en MeOH) Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío. El residuo se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH y el disolvente se dejó evaporar al vacío y el residuo se recrystalizó en acetona para dar Compuesto 18 (0,14 g, 9%) como un sólido blancuzco, punto de fusión 193-196°C

MH⁺ = 410

65 RMN ¹N (DMSO-d₆) 1,1 (t, 6H), 1,6 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 3,05 (m, 4H), 3,3 (m, 5H), 3,5 (t, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,65 (dd, 2H), 6,5 (s, 3H), 6,8 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H).

ES 2 300 626 T3

Análisis. Calculado para $C_{25}H_{32}FN_3O \cdot 1,5C_4H_4O_4 \cdot 0,75 H_2O$: C 62,35; H 6,67; N, 7,04
Encontrado C 62,34; H, 6,57; N, 7,02

Ejemplo 19

Fumarato de N,N-dietil-4-[(3-fluorofenilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-benzamida [1:1] (Compuesto 19)

Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Ejemplo 16 y 3-fluorobenzaldehído en lugar de benzaldehído se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (92/8 $CHCl_3/NH_3$ 1,0 M en MeOH) para dar N-[(3-fluorofenil)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina (1,6 g, 46%) como intermediario, un aceite casi incoloro.

Utilizando el mismo procedimiento descrito antes para el Compuesto 1 y N-[(3-fluorofenil)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina. en lugar de N-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina se obtuvo un producto bruto que se cromatografió sobre sílice (92/8 $CHCl_3/NH_3$ 1,0 M en MeOH) Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se dejó evaporar al vacío y el residuo se combinó con un equivalente de ácido fumárico en 2-PrOH y el disolvente se dejó evaporar al vacío y el residuo se recristalizó en acetona para dar Compuesto 19 (0,28 g, 13%) como un sólido blancuzco.

$MH^+ = 410$

RMN 1N (DMSO- d_6) 1,1 (t, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 2,95 (m, 4H), 3,4 (m, 7H), 4,15 (m, 1H), 4,8 (dd, 2H), 6,5 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,25(d, 2H), 7,35 (t, 1H)

Ejemplo 20

Hidrato de fumarato de (-)-(R)-N,N-dietil-4-[fenilmetil-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-benzamida [1:1,5:0,75] (Compuesto 20)

Utilizando el mismo procedimiento que el descrito para el Ejemplo 16 excepto en que se empleó (-)-(R)-aminoquinuclidina ($[\alpha] = 22,1$ (c = 0,1, MeOH) en lugar de aminoquinuclidina racémica, se obtuvo el Compuesto 20.

Ejemplo 21

Hidrato de fumarato de (+)-(S)- N,N-dietil-4-[fenilmetil-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amino)]-benzamida [1:1,5:0,75] (Compuesto 21)

Utilizando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16 y (+)-(S)-aminoquinuclidina ($[\alpha] = 17,3$ (c = 0,1, MeOH) en lugar de aminoquinuclidina racémica, se obtuvo el Compuesto 21.

Ejemplos biológicos

Se determinaron las uniones de receptor- δ y receptor- μ a los compuestos de la presente invención siguiendo los siguientes procedimientos y se obtuvieron los resultados indicados.

Ejemplo 1

Ensayo de unión a receptor de δ -opioide de cerebro de rata

Se demostró la actividad de los compuestos de la invención como moduladores de receptor-delta por el ensayo de unión a receptor de δ -opioide como se describe después.

Procedimiento

Se sacrificaron ratas macho Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) por dislocación cervical y se extirparon los cerebros y se colocaron inmediatamente en Tampón Tris HCl frío ((50 mM, pH 7,4). La parte anterior del cerebro se separó del resto del cerebro por transección coronal, comenzando dorsalmente en el colículo y pasando ventralmente a través de la unión pontina-cerebro medio. Después de la disección se homogeneizaron en tampón Tris los cerebros anteriores en una homogeneizadora de vidrio de Teflon®. Se diluyó el homogenato a una concentración de 1 g de tejido de cerebro anterior con 100 ml de tampón Tris y se centrifugó a 39.000 x G durante 10 minutos. Se volvió a suspender la torta en el mismo volumen de tampón Tris con varios impulsos breves desde una homogeneizadora Polytron. Esta preparación en partículas se utiliza para los ensayos de unión de δ -opioide. Después de la incubación con el ligando de péptido δ -selectivo [3H] DPDPE a 25°C, se filtró el contenido del tubo a través de hojas de filtro Whatman GF/B sobre un colector de células Brandel. Los tubos y filtros se enjuagaron tres veces con 4 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4 y se determinó la radiactividad asociada a los círculos de filtro utilizando fluido de centelleo de Fórmula 989 (New England Nuclear, Boston, MA) en un contador de centelleo.

Análisis

Los datos se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibición comparado con la unión a control (cuando solo se evalúa la concentración individual de compuesto de ensayo) o un valor K_i (cuando se ensayan una serie de concentraciones). El porcentaje de inhibición se calculó como:

$$1 - \left[\frac{\text{dpm compuesto de ensayo} - \text{dpm no específico}}{\text{dpm total} - \text{dpm no específico}} \right] \times 100\%$$

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

La Tabla 4 muestra la actividad biológica en K_i s para los presentes compuestos medidos en ensayo de unión a receptor de δ -opioide de cerebro de rata.

TABLA 4

Unión a receptor de δ -opioide (K_i nM)			
Comp.	K_i nM	Comp.	K_i nM
1	98	12	608
2	115	13	880
3	3	14	< de 50% de inhibición a 1 μ M
4	< de 50% de inhibición a 1 μ M	15	< de 50% de inhibición a 1 μ M
5	290	16	50
6	171	17	21
7	< de 50% de inhibición a 1 μ M	18	39
8	26	19	5,5
9	19	20	11
10	12	21	20
11	256		

Ejemplo 2

Ensayo de unión a receptor de μ -opioide de cerebro de rata

La actividad de compuestos de la invención como analgésicos se demuestra con el ensayo de unión a receptor μ -opioide de cerebro de rata

Procedimiento

Se sacrificaron ratas macho Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) por dislocación cervical y se extirparon los cerebros y se colocaron inmediatamente en Tampón Tris HCL enfriado con hielo (50 mM, pH 7,4). La parte anterior del cerebro se separó del resto del cerebro por transección coronal, comenzando dorsalmente en el colículo y pasando ventralmente a través de la unión pontina-cerebro medio. Después de la disección se homogeneizaron los cerebros anteriores en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio de Teflon®. Se diluyó el homogenato a una concentración de 1 g de tejido de cerebro anterior por 100 ml de tampón Tris y se centrifugó a 39.000 x G durante 10 minutos. Se volvió a suspender la torta en el mismo volumen de tampón Tris con varios impulsos breves desde una homogeneizadora Polytron. Esta preparación en partículas se utiliza para los ensayos de unión de μ -opioide. Después de la incubación con el ligando de péptido μ -selectivo [3 H] DAMGO a 25°C, se filtró el contenido del tubo a través de

ES 2 300 626 T3

hojas de filtro Whatman GF/B sobre un colector de células Brandel. Los tubos y filtros se enjuagaron tres veces con 4 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y la radiactividad asociada a los círculos de filtro se determinó empleando fluido de centelleo Formula 989 (New England Nuclear Boston, MA) en un contador de centelleo.

5 *Análisis*

Se utilizan los datos para calcular el porcentaje de inhibición comparado con la unión a control (cuando solamente se evalúa una concentración individual de compuesto de ensayo) o el valor de K_i (cuando se ensaya una serie de concentraciones). El porcentaje de inhibición se calcula como

10

15

$$1 - \left[\frac{\text{dpm compuesto de ensayo} - \text{dpm no específico}}{\text{dpm total} - \text{dpm no específico}} \right] \times 100\%$$

20

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

La Tabla 5 muestra la actividad biológica como K_i s para los presentes compuestos medida en el ensayo de unión a receptor de μ -opioide de cerebro de rata.

25

TABLA 5

30

35

40

45

50

55

Unión a receptor μ -opioide (K_i nM)	
Compuesto	K_i nM
1	10000
3	160
8	1340
9	3040
10	2770
11	8330
12	10000
16	1920
17	914
18	1160
19	1120
20	1240
21	2550

60 Ejemplo 3

Ensayo de constricción abdominal inducido por bromuro de acetilcolina en ratones

65

Se demostró además la actividad de los compuestos de la invención como analgésicos por el ensayo de constricción abdominal inducida por bromuro de acetilcolina en ratones se demostró como se describe a continuación.

Procedimiento

Se utilizó el ensayo de constricción abdominal inducida por acetilcolina en ratones, como describen Collier y col. en *Brit. J. Pharmacol. Chem. Ther.*, 32, 295-310, 1968 con modificaciones menores, para comprobar la potencia analgésica de los compuestos de fórmula (I). Se administraron por vía oral (p.o.) los fármacos de ensayo o los vehículos apropiados y, 30 minutos después, el animal recibió una inyección intraperitoneal (i.p.) de 5,5 mg/kg de bromuro de acetilcolina (Matheson, Coleman y Bell, East Rutherford, NJ). Se colocaron entonces los ratones en grupos de tres en recipientes con campana de cristal y se observaron durante un período de observación de 10 minutos en cuanto a la aparición de una respuesta de constricción abdominal (definida como una onda de constricción y estiramiento que pasa caudalmente a lo largo de la pared abdominal, acompañado de retorcimiento del tronco y seguido del estiramiento de las patas delanteras). Para los compuestos de la presente invención, el porcentaje de inhibición de esta respuesta a un estímulo nociceptor (igualado a porcentaje de analgesia) se calculó con:

$$\% \text{ de inhibición} = \left[\frac{\text{No. de CAR} - \text{No. de DTAR}}{\text{No. de CAR}} \right] \times 100\%$$

CAR = Respuestas de animal de control

DTAR = Respuestas de animal tratado con fármaco

La Tabla 6 muestra la actividad biológica en porcentaje de inhibición a una dosis de 150 μ moles/kg, por vía oral, para los presentes compuestos como medida en el ensayo de constricción abdominal inducido por acetilcolina (MAIT) en ratones.

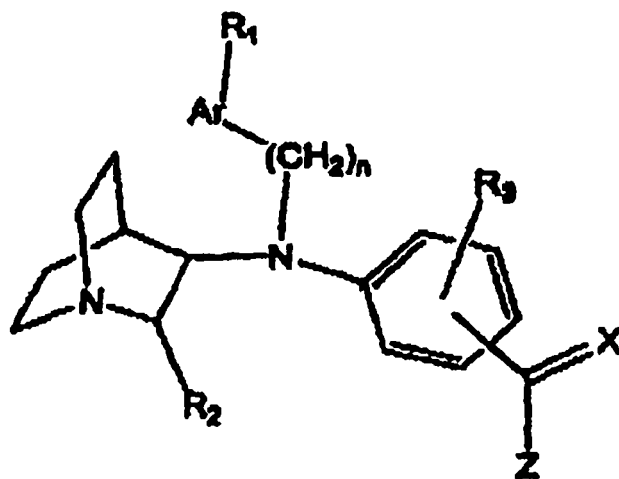
TABLA 6

MAIT (porcentaje de inhibición)	
Compuesto	% de inhibición
1	55,6
9	20
10	25
16	50
17	16,7
18	28,6
19	18,2
20	57,1
21	35,720

Aunque la anterior memoria descriptiva señala los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con propósitos ilustrativos, habrá de entenderse que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran dentro del marco de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

donde:

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

n es un entero de 0 a 2;

R₁ corresponde a uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₈, alquil(C₁₋₈)tio, trifluoroalquilo C₁₋₈, trifluoroalcoxi C₁₋₈, amino, -NH-alquilo C₁₋₈, -N[alquilo C₁₋₈]₂, -NH-arilo, -NH(arilo)₂, -NH-alquil(C₁₋₈)arilo, -N[alquil(C₁₋₈)arilo]₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₈, -CO₂(arilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₈, C(O)N[alquilo C₁₋₈]₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₈, -SO₂H, -SO₂alquilo C₁₋₈, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁₋₈, -SO₂N[alquilo C₁₋₈]₂, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)arilo, -C(O)alquil(C₁₋₈)arilo, heteroarilo, arilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, ciano y nitro

R₂ se selecciona del grupo que consiste hidrógeno y alquilo C₁₋₈

R₃ se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquil(C₁₋₈)tio, trifluoroalquilo C₁₋₈, trifluoroalcoxi C₁₋₈, amino, -NHalquilo C₁₋₈, -N[alquilo C₁₋₈]₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₈, -CO₂(arilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₈, C(O)N[alquilo C₁₋₈]₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₈, -SO₂H, -SO₂alquilo C₁₋₈, -SO₂NH₂, -SO₂NHalquilo C₁₋₈, -SO₂N[alquilo C₁₋₈]₂, -C(O)alquilo C₁₋₈, halógeno, hidroxilo, ciano y nitro

X se selecciona del grupo que consiste en S y O

Z es N(R₄)(R₅) o es un anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 5 ó 6 eslabones, donde el citado anillo heterocíclico contiene un eslabón de nitrógeno que es el punto de unión, contiene opcionalmente un eslabón heteroátomo opcional de oxígeno, azufre o nitrógeno y contiene opcionalmente un doble enlace entre dos eslabones del anillo.

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, aril y arilalquilo C₁₋₈, donde el citado cicloalquilo, arilo y fracción arilo del aril-alquilo C₁₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈, trifluoroalquilo C₁₋₈, trifluoroalcoxi C₁₋₈, cicloalquilo C₁₋₈, halógeno, y

la fracción -C(X)Z está unida al fenilo en posición 3 o 4:

donde:

arilo es fenilo, naftalenilo, fenantrenilo o antraceno;

heteroarilo es un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene cinco eslabones de los cuales al menos un eslabón es átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo monocíclico aromático que tiene seis eslabones de los cuales uno, dos o tres eslabones son átomos de N; o un anillo bicíclico aromático que tiene nueve eslabones de los cuales al menos un eslabón es átomo de N, O ó S y que

opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; o un anillo bicíclico aromático que tiene diez eslabones de los cuales uno, dos o tres eslabones son átomos de N; y

el heterociclilo es un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene cinco o seis eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene átomos de N, O ó S adicionales; un anillo saturado o parcialmente insaturado bicíclico que tiene nueve a diez eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene N, O ó S átomos adicionales;

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 donde Ar es fenilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 donde n es un entero de 0 a 1.

4. El compuesto, según la reivindicación 1, donde R₁ se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, halógeno, hidroxilo, trifluoroalquiloC₁₋₈ y trifluoroalcoxi C₁₋₈.

5. El compuesto según la reivindicación 1 donde R₁ se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, alquil (C₁₋₄)tio, halógeno, hidroxilo y trifluoroalquiloC₁₋₄.

6. El compuesto, según la reivindicación 1, donde R₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, metiltio, cloro, flúor, hidroxilo y trifluorometilo.

7. El compuesto según la reivindicación 1 donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₄.

8. El compuesto según la reivindicación 1 donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

9. El compuesto según la reivindicación 1 donde R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₈, halógeno, trifluoro-alquiloC₁₋₈, y trifluoroalcoxiC₁₋₈.

10. El compuesto según la reivindicación 1 donde R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄ y halógeno.

11. El compuesto según la reivindicación 1 donde R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y cloro.

12. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es O.

13. El compuesto según la reivindicación 1 donde Z se selecciona del grupo que consiste en N(R₄)(R₅) o pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, donde en el punto de unión al anillo de pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo de Z, es un átomo del anillo de nitrógeno.

14. El compuesto según la reivindicación 1 donde Z se selecciona del grupo que consiste en N(R₄)(R₅), pirrolidinilo y morfolinilo, donde el punto de unión para el anillo de pirrolidinilo y morfolinilo en Z es un átomo de anillo de nitrógeno del anillo.

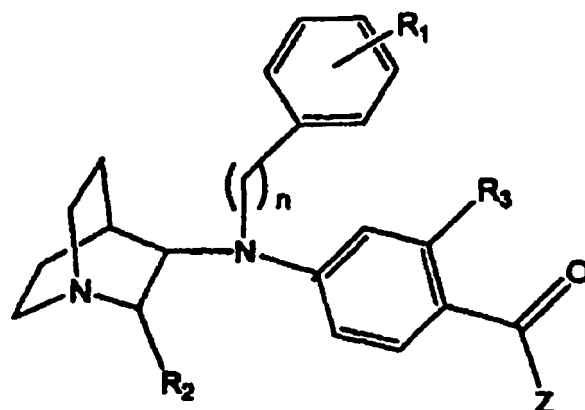
15. El compuesto según la reivindicación 1 donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, alqueniloC₂₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, arilo y arilalquiloC₁₋₄, donde el citado cicloalquilo, arilo y fracción arilo del arilalquiloC₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄ alqueniloC₂₋₄, alcoxiC₁₋₄ cicloalquiloC₃₋₈, halógeno, trifluoroalquiloC₁₋₄ y trifluoroalcoxiC₁₋₄.

16. El compuesto según la reivindicación 1, donde R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₄.

17. El compuesto según la reivindicación 1, donde R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo.

18. El compuesto según la reivindicación 1, donde la fracción -C(X)Z está sustituida sobre el fenilo en la posición 4.

19. Un compuesto de la Fórmula (Ia)



Formula (Ia)

donde R_1 , R_2 , R_3 , n y Z se seleccionan de:

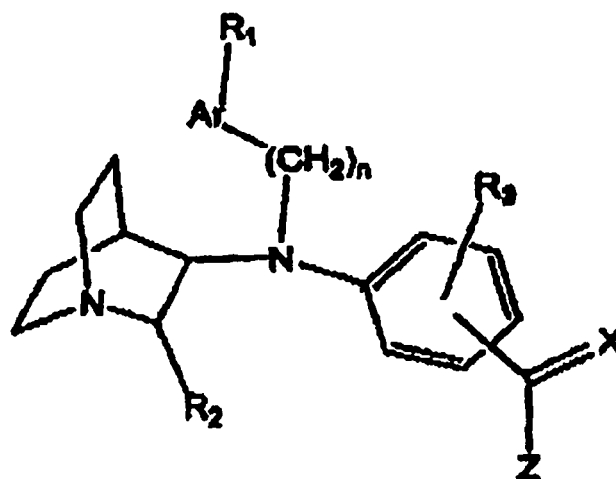
R_1	R_2	R_3	n	Z	Configuración(*)
H	H	H	0	$N(Et)_2$	-
3-OMe	H	H	0	$N(Et)_2$	-
3-OH	H	H	0	$N(Et)_2$	-
3-CF ₃	H	H	0	$N(Et)_2$	-
2-OMe	H	H	0	$N(Et)_2$	-
3-Cl	H	H	0	$N(Et)_2$	-
3,5-diCl	H	H	0	$N(Et)_2$	-
H	<i>trans</i> -Me	H	0	$N(Et)_2$	-
H	<i>cis</i> -Me	H	0	$N(Et)_2$	-
3-SMe	<i>trans</i> -Me	H	0	$N(Et)_2$	-
H	H	F	0	$N(Et)_2$	-
H	H	Me	0	$N(Et)_2$	-
H	H	Cl	0	$N(Et)_2$	-
4-OMe	H	H	0	1-pirrolidinilo	-
H	H	H	0	4-morfolinilo	-
H	H	H	1	$N(Et)_2$	-
3-Cl	H	H	1	$N(Et)_2$	-
2-F	H	H	1	$N(Et)_2$	-
3-F	H	H	1	$N(Et)_2$	-
H	H	H	1	$N(Et)_2$	R
H	H	H	1	$N(Et)_2$	S

y enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. La utilización de un compuesto de la Fórmula (I)



Formula (I)

en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno modulado por el receptor de δ -opioide donde:

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

n es un entero de 0 a 2;

R₁ corresponde a uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, aril-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₈, alquil(C₁₋₈)tio, trifluoroalquilo C₁₋₈, trifluoroalcoxi C₁₋₈, amino, -NH-alquilo C₁₋₈, -N[alquilo C₁₋₈]₂, -NH arilo, -NH (arilo)₂, -NH-alquil(C₁₋₈)arilo, -N[alquil(C₁₋₈)arilo]₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₈, -CO₂(arilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₈, C(O)N[alquilo C₁₋₈]₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₈, -SO₂H, -SO₂alquilo C₁₋₈, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁₋₈, -SO₂N[alquilo C₁₋₈]₂, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)arilo, -C(O)alquil(C₁₋₈)arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, ciano y nitro

R₂ se selecciona del grupo que consiste hidrógeno y alquilo C₁₋₈

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquil(C₁₋₈)tio, trifluoroalquilo C₁₋₈, trifluoroalcoxi C₁₋₈, amino, -NH.alquilo C₁₋₈, -N[alquilo C₁₋₈]₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₈, -C(O)NH₂, -C(O)NH.alquilo C₁₋₈, C(O)N[alquilo C₁₋₈]₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₈, -SO₂H, -SO₂alquilo C₁₋₈, -SO₂NH₂, -SO₂NH.alquilo C₁₋₈, -SO₂N[alquilo C₁₋₈]₂, -C(O)alquilo C₁₋₈, halógeno, hidroxilo, ciano y nitro

X se selecciona del grupo que consiste en S y O

Z es N(R₄)(R₅) o es un anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 5 ó 6 eslabones, donde el citado anillo heterocíclico contiene un eslabón de nitrógeno que es el punto de unión, contiene opcionalmente un eslabón heteroátomo adicional de oxígeno, azufre o nitrógeno y contiene opcionalmente un doble enlace entre dos eslabones del anillo.

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, aril y arilalquilo C₁₋₈, donde el citado cicloalquilo, arilo y fracción arilo del arilalquilo C₁₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈, trifluoroalquilo C₁₋₈, trifluoroalcoxi C₁₋₈, cicloalquilo C₁₋₈ y halógeno; y

la fracción -C(X)Z está unida al fenilo en posición 3 o 4:

donde:

el arilo es fenilo, naftalenilo, fenantracenilo o antracenilo;

el heteroarilo es un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene cinco eslabones de los cuales al menos un eslabón es átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo monocíclico aromático que tiene seis eslabones de los cuales uno, dos o tres eslabones son átomo de N; un anillo bicíclico aromático que tiene nueve eslabones de los cuales al menos un eslabón es átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; o, un anillo bicíclico aromático que tiene diez eslabones de los cuales uno, dos o tres eslabones son átomos de N; y

el heterociclilo es un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene cinco o seis eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene átomos de N, O ó S adicionales; o un anillo saturado o parcialmente insaturado bicíclico que tiene nueve a diez eslabones de los cuales al menos un eslabón es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene N, O ó S átomos adicionales;

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

23. La utilización según la reivindicación 22 donde el tratamiento comprende la administración de 0,001 mg/día a 1000 mg/día del compuesto de fórmula (I).

24. La utilización según la reivindicación 22 donde el trastorno es un dolor modulado por una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor de δ -opioide de fórmula (I).

25. La utilización según la reivindicación 22 donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inmunes, inflamación, estados neurológicos, estados psiquiátricos, drogadicción, alcoholismo, gastritis, diarrea, trastornos cardiovasculares y trastornos respiratorios modulados por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) antagonista de receptor δ -opioide.