

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 222**

51 Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009 E 09789036 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2326651**

54 Título: **Análogos de buprenorfina**

30 Prioridad:

16.07.2009 US 226119 P

30.07.2008 US 84764 P

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

18.03.2014

73 Titular/es:

PURDUE PHARMA LP (100.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901, US

72 Inventor/es:

KYLE, DONALD, J.;
GOEHRING, R., RICHARD y
FUNDYTUS, MARIAN, E.

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 449 222 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de buprenorfina

5 **Campo de la invención**

[0001] La invención se sitúa en el campo de la química médica. Se refiere a análogos novedosos de buprenorfina que presentan actividad como agonistas de receptores opioides. En ciertas realizaciones, compuestos de la invención presentan una actividad dual, como agonistas opioides y como antagonistas del receptor ORL1.

10

Antecedentes de la invención

15

[0002] El dolor es el síntoma más común para el cual los pacientes buscan consejo y tratamiento médicos. Mientras que el dolor agudo es habitualmente autolimitado, el dolor crónico puede persistir durante 3 meses o más tiempo y puede conducir a cambios significativos en la personalidad, el estilo de vida, la capacidad funcional y la calidad de vida global de un paciente (K.M. Foley, *Pain*, en *Cecil Textbook of Medicine* 100-107, eds. J. C. Bennett y F. Plum, ed. 20^a 1996).

20

[0003] El dolor se ha tratado tradicionalmente administrando o bien un analgésico no opioide (tal como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenopropeno, diflusinal o naproxeno), o bien un analgésico opioide (tal como morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxycodona u oximorfona).

25

[0004] Aunque el término "narcótico" a menudo se utiliza para referirse a opioides, el término no es aplicable específicamente a opioides. El término "narcótico", derivado de la palabra griega correspondiente a "estupor", originalmente se refería a cualquier droga que indujera el sueño, y solamente más tarde se asoció a opioides (Gutstein Howard B., Akil Huda, "Chapter 21. Opioid Analgesics" (Capítulo 21), Brunton LL, Lazo JS, Parker KI: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11^a Edición: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653>). En el contexto legal, el término "narcótico" se refiere a una variedad de sustancias mecanísticamente no relacionadas con potencial de abuso o de ser adictiva (Gutstein Howard B., Akil Huda, "Chapter 21. Opioid Analgesics" (Capítulo 21), Brunton LL, Lazo JS, Parker KI: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11^a Edición: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653>). Por lo tanto, el término "narcótico" no solamente se refiere a opioides, sino que también se refiere a drogas tales como cocaína, metanfetamina, éxtasis, etc., que ejercen sus efectos farmacológicos a través de receptores diferentes de los opioides. Además, debido a que el término "narcótico" se refiere a una variedad tan amplia de drogas no relacionadas, muchas de las cuales no poseen propiedades analgésicas, no se puede suponer que una droga que posee propiedades "narcóticas" es necesariamente analgésica. Por ejemplo, las drogas tales como el éxtasis y las metanfetaminas no son analgésicas, y no se utilizan para tratar el dolor.

35

40

[0005] Hasta hace poco, había evidencias de tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (CNS), presentando cada clase subtipos de receptor. Estas clases de receptores se conocen como μ , δ y κ . Puesto que los opiáceos presentan una alta afinidad para estos receptores aunque sin ser endógenos para el cuerpo, posteriormente se realizaron investigaciones para identificar y aislar los ligandos endógenos para estos receptores. Estos ligandos se identificaron respectivamente como endorfinas, encefalinas, y dinorfinas. Experimentos recientes han conducido a la identificación del receptor del tipo receptor opioide (ORL-1), el cual presenta un alto grado de homología con las clases conocidas de receptores. Este receptor recién descubierto se clasificó como receptor opioide basándose únicamente en motivos estructurales, ya que el receptor no presentaba homología farmacológica. Inicialmente se demostró que ligandos no selectivos que presentaban una alta afinidad para receptores μ , δ y κ tenían una baja afinidad para el receptor ORL-1. Esta característica, junto con el hecho de que todavía no se había descubierto ningún ligando endógeno, derivó en la designación del receptor ORL-1 como "receptor huérfano".

45

50

[0006] Investigaciones subsiguientes condujeron al aislamiento y la estructura del ligando endógeno del receptor ORL-1. Este ligando, nociceptina (conocida también como orfanina FQ (OFQ)) es un péptido de diecisiete aminoácidos similar estructuralmente a miembros de la familia peptídica de los opioides. (C. Altier et al., "ORL1 receptor-mediated internalization of N-type calcium channels." *Nature Neuroscience*, 2005, 9:31).

55

[0007] El descubrimiento del receptor ORL-1, y su agonista endógeno, presenta una oportunidad para el descubrimiento de compuestos novedosos que se pueden administrar para el tratamiento del dolor u otros síndromes en los que influye este receptor.

60

[0008] Muchas publicaciones en el campo del ORL-1/nociceptina proporcionan evidencias de que la activación de receptores ORL-1 en el cerebro puede inhibir la analgesia mediada por opioides (por ejemplo, D. Barlocco et al., "The opioid-receptor-like 1 (ORL-1) as a potential target for new analgesics." *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35:275; J.S. Mogil et al., "Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide." *Neurosci.*, 1996, 75:333; K. Lutfy et al., "Tolerance develops to the inhibitory effect of orphanin FQ on morphine-induced antinociception in the rat." *NeuroReport*, 1999, 10:103; M.M. Morgan et al., "Antinociception mediated by the periaqueductal grand is attenuated by orphanin FQ." *NeuroReport*, 1997,

8:3431; y J. Tian et al., "Involvement of endogenous Orphanin FQ in electroacupuncture-induced analgesia." *NeuroReport*, 1997, 8:497).

5 [0009] Un creciente conjunto de evidencias sustenta un papel regulador más generalizado para el ORL-1 contra las acciones del receptor μ , contribuyendo posiblemente al desarrollo de la tolerancia al agonista μ en pacientes que están siendo tratados con opiáceos clásicos (por ejemplo, J. Tian et al., "Functional studies using antibodies against orphanin FQ/nociceptin." *Peptides*, 2000, 21:1047; y H. Ueda et al., "Enhanced Spinal Nociceptin Receptor Expression Develops Morphine Tolerance and Dependence." *J. Neurosci.*, 2000, 20:7640). Por otra parte, la activación del ORL-1 parece poseer un efecto inhibitorio sobre las propiedades gratificantes de varias drogas de abuso incluyendo los agonistas μ .

10 [0010] Ciertos compuestos se han descrito como agonistas por lo menos parciales para el ORL-1 (por ejemplo, la buprenorfina (IC₅₀ de 8,4 nM), el fentanilo (IC₅₀ de aproximadamente 10.000 nM), la 7-bencilideno-naltrexona (IC₅₀ de aproximadamente 10.000 nM) (S. Wnendt et al., "Agonistic effect of buprenorphine in a nociceptin/OFQ receptor-triggered reporter gene assay." *Molec. Pharmacol.*, 1999, 56:334-338), y la etorfina (IC₅₀ de aproximadamente 2.000 nM) (Hawkinson et al., "Opioid activity profiles indicate similarities between the nociceptin/orphanin FQ and opioid receptors." *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 389:107-114)). Sin embargo, se da a conocer que la potencia de la buprenorfina con respecto al receptor μ es mucho mayor que su potencia con respecto al ORL-1.

15 [0011] Datos recientes han demostrado que la eficacia analgésica de la buprenorfina se ve potenciada por un pre-tratamiento con un antagonista del receptor ORL-1. Utilizando el ensayo de retirada de la cola en ratones, Lutfy et al. demostraron que la curva de dosis-respuesta, con la típica forma de campana, de la buprenorfina (en donde dosis bajas y altas inducen una analgesia reducida, y las dosis de rango medio producen la máxima analgesia) se elimina mediante un pre-tratamiento con el antagonista del ORL-1 J-113397, y la eficacia analgésica se ve mejorada en el rango superior de dosis (K. Lutfy et al., "Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors." *J. Neurosci.*, 2003, 23:10331-10337).

20 [0012] Recientemente, un grupo multidisciplinario de expertos en los campos de la farmacología, la toxicología, la gestión del dolor, y la anestesia han recomendado la buprenorfina como el mejor opioide para tratar dolor crónico severo en pacientes de edad avanzada (Pergolizzi, et al. (2008). *Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (buprenorphine, Phentaniolo, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone. Pain Practice* 8(4): 287-313). Se observó que, de los opioides estudiados, la buprenorfina proporcionaba el mejor perfil de analgesia versus efecto secundario. La buprenorfina resultó el opioide más efectivo para tratar el dolor neuropático. La buprenorfina fue el único opioide para el cual el metabolismo no se vio afectado por una función renal deteriorada. La buprenorfina fue el único opioide que demostró un efecto techo para la depresión respiratoria, lo cual indica que se pueden utilizar dosis mayores. Además, la buprenorfina presentó la probabilidad menor de inducir la inmunosupresión. El panel de expertos atribuyó la eficacia terapéutica mejorada de la buprenorfina a su perfil farmacológico exclusivo.

25 [0013] También se ha mostrado que la buprenorfina posee un perfil mejorado de efectos secundarios en modelos animales. Una revisión de datos recientes en modelos animales de recompensa y adicción ha mostrado que la buprenorfina posee un perfil adictivo e inductor de dependencia bajo en comparación con otros opioides (Tzschentke (2002). *Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. Psychopharmacology* 161: 1-16.

30 [0013] Bentley et al. informan sobre la preparación de alcoholes secundarios y terciarios derivados de 6,14-*endo*-eteno- y 6,14-*endo*-etanotetrahidrotebaina por reducción y reacción con reactivos de Grignard ("Novel Analgesics and Molecular Rearrangements in the Morphine-Thebaine Group. II. Alcohols Derived from 6,14-*endo*-Etheno- and 6,14-*endo*-Ethanotetrahydrothebaine", págs. 3273 a 3280, en *Journal of the American Chemical Society*, 89:13, 1967).

35 [0015] Además, Bentley et al. informan sobre la preparación de alcoholes secundarios y terciarios por desmetilación de derivados de codeína correspondientes ("Novel Analgesics and Molecular Rearrangements in the Morphine-Thebaine Group. III. Alcohols of the 6,14-*endo*-Ethenotetrahydrooripavine Series and Derived Analogs of N-Allylnormorphine and -norcodeine", págs. 3281 a 3292, en *Journal of the American Chemical Society*, 89:13, 1967).

40 [0016] El documento WO 02/070524 da a conocer *n*-but-3-enil norbuprenorfina y métodos para prevenir el dolor, tratar el dolor, inducir sedación, tratar la adicción a opioides, tratar la abstinencia de opioides (síndrome de abstinencia) y/o tratar la tos.

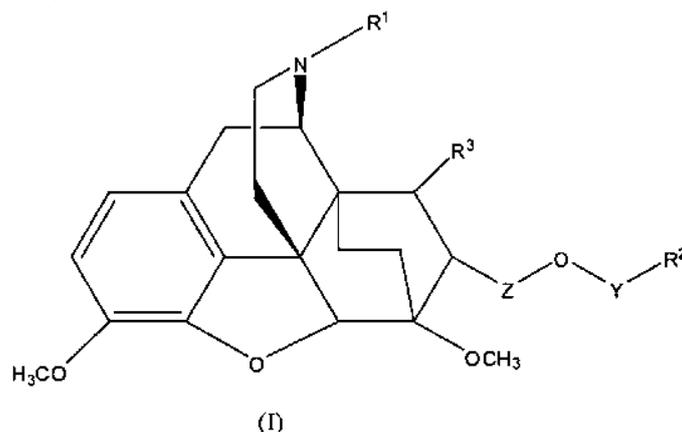
60 Breve resumen de la invención

[0017] La presente invención proporciona compuestos análogos de buprenorfina novedosos, útiles para tratar una variedad de condiciones, incluyendo el dolor, en particular dolor crónico. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, que se muestran más adelante, y las sales, profármacos

y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que presentan afinidad por uno o más de los receptores opioides ORL-1, μ , δ , y/o κ . A dichos compuestos se les hace referencia en su conjunto de aquí en adelante como "Compuestos de la invención" (a cada uno de ellos se le hace referencia de manera individual de aquí en adelante como "Compuesto de la invención").

5

[0018] La presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I:



en donde

10

R¹ se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), y -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN y SH;

15

R² se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, C(=O), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH y OR⁴;

20

25

R³ se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, C(=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo);

30

R⁴ se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

Z es -CH₂-;

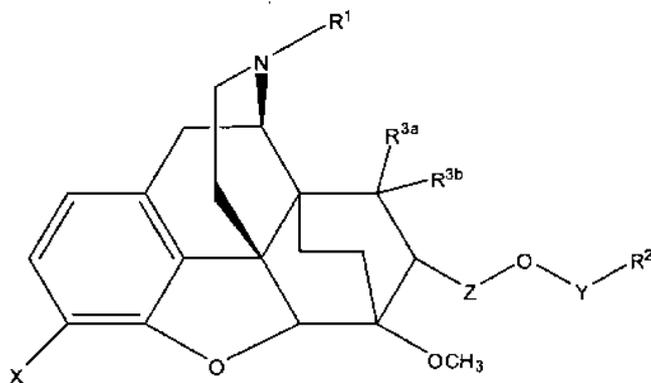
Y es (CH₂)_n;

35

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0019] La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula (II):



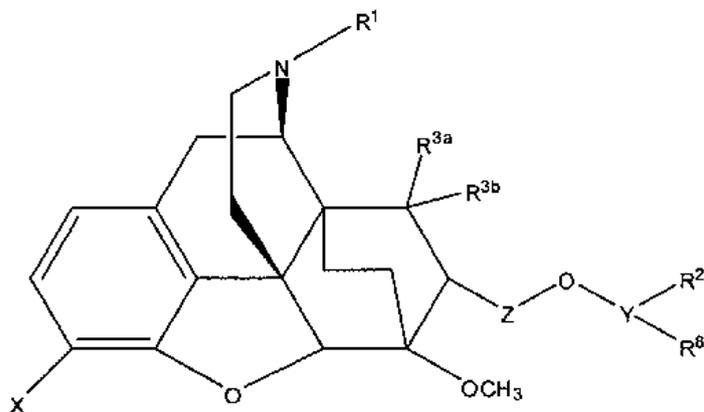
(II)

en donde

- 5 R^1 se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alquenilo(C₂-C₁₂), -alquinilo(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalquenil(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, un arilo(5 a 12 miembros), un heteroarilo(5 a 12 miembros), un heterociclo(3 a 12 miembros), y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;
- 10 R^2 se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alquenilo(C₂-C₁₂), -alquinilo(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalquenilo(C₇-C₁₄), -tricicloalquenilo(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), -bicloheterociclo(7 a 12 miembros), y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;
- 15 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de manera independiente cada uno de ellos de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, (=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo);
- 20 R^4 se selecciona de -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), -bicicloalquenilo(C₇-C₁₄), -tricicloalquenilo(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicloheterociclo(7 a 12 miembros);
- 25 R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), (cicloalquil(C₃-C₈))-alquil(C₁-C₆)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);
- R^7 se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, y (cicloalquenil(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-;
- 30 X se selecciona de alcoxi(C₁-C₆) y OH;
- Z es CH₂-;
- Y es (CH₂)_n;
- n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 **[0020]** La presente invención además proporciona compuestos de Fórmula (III):



(III)

en donde

R¹ se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alquenilo(C₂-C₁₂), -alquinilo(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalquenil(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros); y -heterociclo(3 a 12 miembros) cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R² y R⁸ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -alquilo(C₁-C₁₀), -alquenilo(C₂-C₁₂), -alquinilo(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -(cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquilo(C₁-C₆), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalquenilo(C₇-C₁₄), -tricicloalquenilo(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -sistema de anillo bicíclico(7 a 12 miembros), -arilo bicíclico (7 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de manera independiente cada uno de ellos de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, (=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo);

R⁴ se selecciona de -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -C(halo)₃, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), -bicicloalquenilo(C₇-C₁₄), -tricicloalquenilo(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), (cicloalquil(C₃-C₈))-alquil(C₁-C₆)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);

R⁷ se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, y (cicloalquenil(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-;

X se selecciona de alcoxi(C₁-C₆) y OH;

Z es -CH₂-;

Y es (CH₂)_n-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces R⁸ está ausente; n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

y en donde

al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₁₀), -alquenilo(C₂-C₁₂), -alquinilo(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -fenil-alquilo(C₁-C₆), -cicloalquenilo(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalquenilo(C₇-C₁₄), -tricicloalquenilo(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por

OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR^d, CONR⁵R⁶ y COOR⁷.

5 **[0021]** Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar nuevos Compuestos de la invención que poseen actividad antagonista en el receptor ORL-1 la cual es superior a la de compuestos actualmente disponibles, por ejemplo, JTC-801 (descrito en el documento WO 99/48492; y Shinkai et al., "4-aminoquinolines: Novel nociceptin antagonists with analgesic activity", *J. Med. Chem.*, 2000, 43:4667-4677) y J-113397 (descrito en el documento WO 98/54168; y Kawamoto et al., "Discovery of the first potent and selective small molecule opioid receptor-like (ORL1) antagonist: 1-[(3R,4R)-1-cyclooctylmethyl-3-hydroxymethyl-4-piperidyl]-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (J-113397)", *J. Med. Chem.*, 1999, 42:5061-6063).

[0022] Ciertos Compuestos de la invención poseen actividad agonista en los receptores μ , δ y/o κ la cual es mayor que la de compuestos actualmente disponibles, por ejemplo, morfina.

15 **[0023]** Ciertos Compuestos de la invención poseen ambas: (i) actividad antagonista en el receptor ORL-1; y (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores μ , δ y/o κ . Ciertos Compuestos de la invención poseen ambas: (i) actividad antagonista en el receptor ORL-1; y (ii) actividad agonista en el receptor μ .

20 **[0024]** Compuestos de la invención pueden ser útiles como analgésicos; anti-inflamatorios; diuréticos; anestésicos; agentes neuroprotectores; anti-hipertensivos; ansiolíticos; agentes para el control del apetito; reguladores de la audición; anti-tusivos; anti-asmáticos; anti-epilépticos; anticonvulsivantes; moduladores de la actividad locomotora; moduladores del aprendizaje y la memoria; reguladores de la liberación de neurotransmisores; moduladores de la liberación de hormonas; moduladores de la función renal; antidepresivos; agentes para tratar la pérdida de memoria debido a la enfermedad de Alzheimer u otras demencias; agentes para tratar la abstinencia del alcohol y/o de fármacos adictivos; o 25 agentes para controlar el equilibrio hídrico, la excreción de sodio, trastornos de la presión sanguínea arterial, UI, úlceras, IBD, IBS, trastornos adictivos, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, ictus, un ataque, condiciones puríticas, psicosis, trastornos cognitivos, déficits de memoria, restricción de la función cerebral, corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, discinesia, y/o depresión (siendo cada una de ellos una "Condición").

30 **[0025]** La presente invención además proporciona métodos para tratar una Condición, que comprenden administrar a un animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, la Condición es dolor crónico o agudo. Los Compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar dolor crónico. En ciertas realizaciones, el Compuesto de la invención es un antagonista del receptor ORL-1. En 35 otras realizaciones, el Compuesto de la invención es un agonista en uno o más del receptor μ , δ y/o κ . En otras realizaciones, el Compuesto de la invención es tanto un antagonista del receptor ORL-1 como un agonista en uno más del receptor μ , δ y/o κ . En otras realizaciones, el Compuesto de la invención es tanto un antagonista del receptor ORL-1 como un agonista en el receptor μ . En ciertas realizaciones no limitativas, el Compuesto de la invención produce menos efectos secundarios y/o efectos secundarios menos severos que los de compuestos analgésicos opioides actualmente 40 disponibles cuando se administran en dosis que producen niveles equivalentes de analgesia y/o anti-hiperalgesia.

[0026] En ciertas realizaciones no limitativas, el Compuesto de la invención presenta una curva de dosis-respuesta sustancialmente lineal, de modo que la curva de dosis respuesta con forma de campana, observada para la mayoría de analgésicos opioides (es decir las dosis bajas y altas no producen una analgesia significativa, mientras que las dosis de rango medio producen analgesia), no se observa para el Compuesto de la invención. Por lo tanto, se espera que titular a una dosis efectiva del Compuesto de la invención en un paciente resulte más sencillo que con analgésicos opioides convencionales. Además se espera que el Compuesto de la invención produzca una analgesia y/o anti-hiperalgesia efectiva en un paciente que se haya vuelto tolerante a opioides convencionales, y para aquellos para los que un opioide convencional ya no sea un tratamiento efectivo. Además se espera que un Compuesto de la invención produzca una analgesia y/o anti-hiperalgesia efectiva a dosis que no inducen efectos secundarios, tales como depresión respiratoria, en pacientes para los cuales una dosis de un opioide convencional que es suficientemente elevada para constituir un 50 tratamiento efectivo induce además efectos secundarios significativos tales como depresión respiratoria.

55 **[0027]** La presente invención además proporciona el Compuesto de la invención para un uso en la prevención de una Condición, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de un Compuesto de la invención que previene la Condición.

60 **[0028]** La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la invención mezclada con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular como formulaciones de liberación inmediata, o como formulaciones de liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular para su administración a través de cualquiera de una serie de vías diferentes conocidas en la técnica, incluyendo aunque sin carácter limitativo, oral, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea,

intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosal, rectal, mediante inhalación, o tópica (particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel).

[0029] La presente invención además proporciona métodos para preparar una composición, que comprenden la etapa de mezclar un Compuesto de la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

[0030] La invención se refiere todavía adicionalmente a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad efectiva de un Compuesto de la invención.

Descripción de los dibujos

[0031]

La Fig. 1 muestra la tensión de oxígeno en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto 11.

La Fig. 2 muestra la saturación de oxígeno en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto 11.

La Fig. 3 muestra la tensión de dióxido de carbono en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto 11.

La Fig. 4 Muestra el dióxido de carbono total (incluyendo bicarbonato) en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto 11.

La Fig. 5 muestra el pH sanguíneo en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto 11.

La Fig. 6 muestra la tensión de oxígeno en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, y 5 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 200 mg/kg del compuesto 6.

La Fig. 7 muestra la saturación de oxígeno en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, y 5 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto 6.

La Fig. 8 muestra la tensión de dióxido de carbono en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, y 5 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto 6.

La Fig. 9 muestra el dióxido de carbono total (incluyendo bicarbonato) en muestras de sangre extraídas, como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, y 5 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto 6.

La Fig. 10 muestra el pH sanguíneo en muestras de sangre extraídas como una medida de la respiración en ratas antes de la administración de fármaco (línea basal), y 1, 3, y 5 horas después de la administración ya sea de agua, 30 mg/kg de morfina, ó 3, 10 ó 30 mg/kg del compuesto.

La Fig. 11 muestra el MPE (% de reversión) de la hiperalgesia mecánica, en comparación con el pre-fármaco (PWT pre-administración), 1, 3 y 5 horas después de la administración o bien de 30 mg/kg indometacina, o bien de 1, 3 ó 10 mg/kg del compuesto 11, en ratas a las que se ha aplicado una inyección intraplantar de FCA.

Descripción detallada de la invención

[0032] Los Compuestos de la invención son análogos novedosos de buprenorfina. Son útiles para tratar una o más Condiciones, tales como el dolor. Los Compuestos de la invención pueden proporcionar una probabilidad reducida de desarrollar tolerancia analgésica y dependencia física.

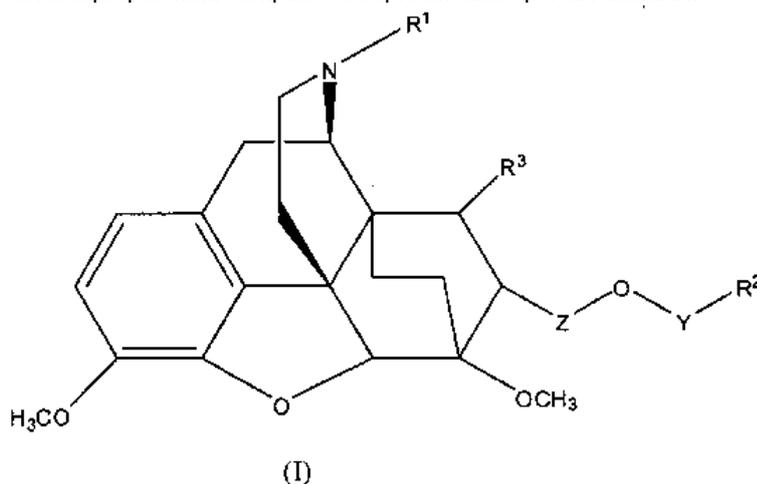
[0033] Los Compuestos de la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de receptores ORL-1 ya sea a nivel central o periférico, o ambos. Los Compuestos de la invención también pueden ser útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores opioides (μ , δ , κ) ya sea a nivel central o periférico, o ambos. La respuesta farmacodinámica se puede atribuir al compuesto que estimula (agonista) o que inhibe (antagonista) el receptor o receptores. Ciertos Compuestos de la invención pueden inhibir (o antagonizar) el receptor ORL-1, aunque también estimulando (o actuando como agonistas) otro u otros receptores (por ejemplo tales como un agonista μ , δ y/o κ). Los Compuestos de la invención que poseen actividad agonista pueden ser agonistas o bien totales o bien parciales.

[0034] En ciertas realizaciones, Compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con al menos otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede ser, aunque sin carácter limitativo, un agonista opioide μ , un

analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la Cox-II, un anti-emético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente anticancerígeno, o una mezcla de los mismos.

5 **[0035]** Diversos objetivos y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada.

[0036] La presente invención proporciona compuestos representados por la Fórmula I:



10 en donde

R^1 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, (cicloalqueno(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), y -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -

15

R^2 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C_1-C_6), halo-alquil(C_1-C_6)-, -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, C(=O), NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, SH y OR⁴;

20

R^3 se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, C(=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo);

25

R^4 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, -cicloalquilo(C_1-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

30

Z es -CH₂-;

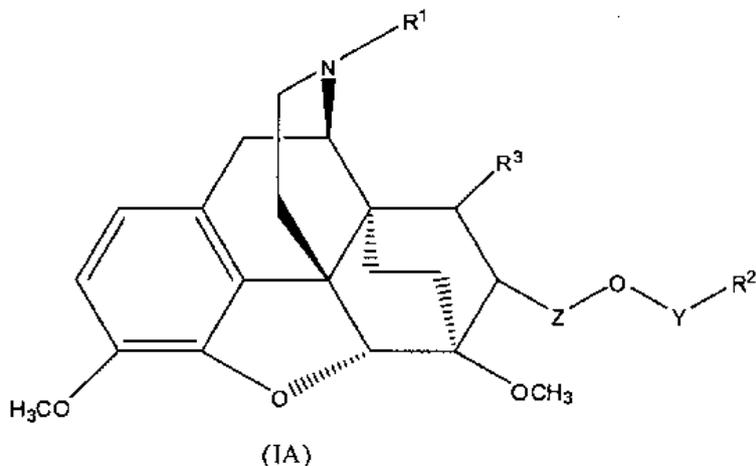
Y es (CH₂)_n;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

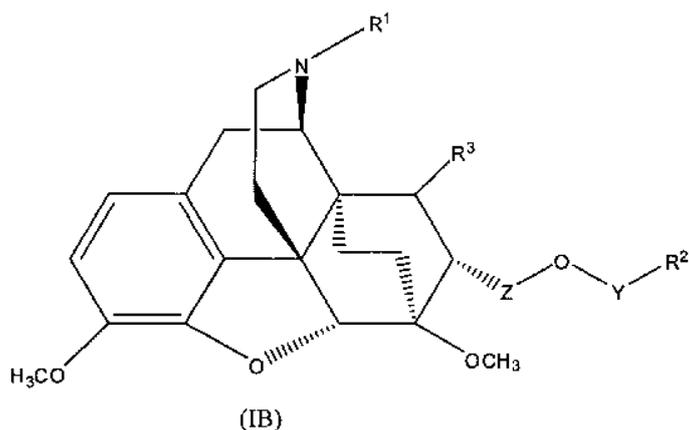
35

[0037] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos representados por la Fórmula (IA):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , Y y Z son tal como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

5 **[0038]** En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos representados por la Fórmula (IB):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , Y y Z son tal como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

10

[0039] En una realización, R^1 es -alquilo(C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^1 se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, e isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

15

[0040] En otra realización R^1 es un -alqueno (C_2 - C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^1 se selecciona del grupo compuesto por etenilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

20

[0041] En otra realización, R^1 es un -cicloalquilo(C_3 - C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

[0042] En otra realización, R^1 es un -cicloalqueno(C_4 - C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

25

[0043] En otra realización, R^1 es un (cicloalquil(C_3 - C_{12}))-alquil(C_1 - C_6)-. En una realización más específica, R^1 se selecciona del grupo compuesto por ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

30

[0044] En otra realización, R^1 es -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), o -heterociclo(3 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

- [0045]** En una realización, R^2 es -alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^2 se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 5 **[0046]** En otra realización, R^2 es -alqueno(C_2-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^2 se selecciona del grupo compuesto por 2-metil-but-2-enilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 10 **[0047]** En otra realización, R^2 es -alquino(C_2-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^2 es propinilo opcionalmente sustituido.
- [0048]** En otra realización, R^2 es -cicloalquilo(C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- 15 **[0049]** En otra realización, R^2 es -cicloalqueno(C_4-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- [0050]** En otra realización, R^2 se selecciona del grupo compuesto por -bicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricloalquilo(C_8-C_{20}), -bicloalqueno(C_7-C_{14}), y -tricloalqueno(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- 20 **[0051]** En otra realización, R^2 es -arilo(5 a 12 miembros) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, NH_2 , -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, y SH.
- 25 **[0052]** En otra realización, R^1 es -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicloheterociclo(7 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- [0053]** En una realización, R^3 es hidrógeno.
- 30 **[0054]** En otra realización, R^3 es OH.
- [0055]** En otra realización, R^3 es -alquilo(C_1-C_6). En una realización más específica, R^3 se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo e isopropilo.
- 35 **[0056]** En otra realización, R^3 es $-CH_2$ (halo). En una realización más específica, R^3 se selecciona del grupo compuesto por CH_2F y CH_2Cl .
- [0057]** En una realización, Z es $-CH_2-$.
- 40 **[0058]** En otra realización, Y es $-CH_2-$.
- [0059]** En una realización adicional, tanto Z como Y son $-CH_2-$.
- [0060]** En otra realización, Y está ausente.
- 45 **[0061]** En otra realización, Z es $-CH_2-$ e Y está ausente.
- [0062]** En otra realización, Y es $-CH_2-CH_2-$.
- 50 **[0063]** En otra realización, Z es $-CH_2-$ e Y es $-CH_2-CH_2-$.
- [0064]** En otra realización, Y es $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y Z es $-CH_2-$.
- 55 **[0065]** En una realización, Z e Y son ambos $-CH_2-$, R^1 es -alquilo(C_1-C_6), R^2 es -alqueno(C_2-C_6), y R^3 es H.
- [0066]** En una realización, Z e Y son ambos $-CH_2-$, R^1 es -alquilo(C_1-C_6), R^2 es -alquino(C_2-C_6), y R^3 es H.
- [0067]** En una realización, Z e Y son ambos $-CH_2-$, R^1 es -alquilo(C_1-C_6), R^2 es -arilo(5 a 12 miembros), y R^3 es H.
- 60 **[0068]** En una realización, Z e Y son ambos $-CH_2-$, R^1 es (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, R^2 es -alqueno(C_2-C_6), y R^3 es H.
- [0069]** En una realización, Z e Y son ambos $-CH_2-$, R^1 es (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, R^2 es -alquino(C_2-C_6), y R^3 es H.

- [0070] En una realización, Z e Y son ambos -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es H.
- 5 [0071] En una realización, Z e Y son ambos -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R³ es OH.
- [0072] En una realización, Z e Y son ambos -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R³ es OH.
- [0073] En una realización, Z e Y son ambos -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es OH.
- 10 [0074] En una realización, Z e Y son ambos -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R³ es OH.
- [0075] En una realización, Z e Y son ambos -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R³ es OH.
- 15 [0076] En una realización, Z e Y son ambos -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₃))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es OH.
- [0077] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R³ es H.
- [0078] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R³ es H.
- [0079] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es H.
- 25 [0080] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R³ es H.
- [0081] En una realización, Z es -CH, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R³ es H.
- 30 [0082] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es H.
- [0083] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R³ es OH.
- [0084] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R³ es OH.
- [0085] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es OH.
- 40 [0086] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R³ es OH.
- [0087] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R³ es OH.
- 45 [0088] En una realización Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es OH.
- [0089] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R³ es H.
- [0090] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es H.
- [0091] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R³ es H.
- 55 [0092] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R³ es H.
- [0093] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es arilo(5 a 12 miembros), y R³ es H.
- 60 [0094] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R³ es OH.

[0095] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquino(C₂-C₆), y R³ es OH.

[0096] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es OH.

5 [0097] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alqueno(C₂-C₆), y R³ es OH.

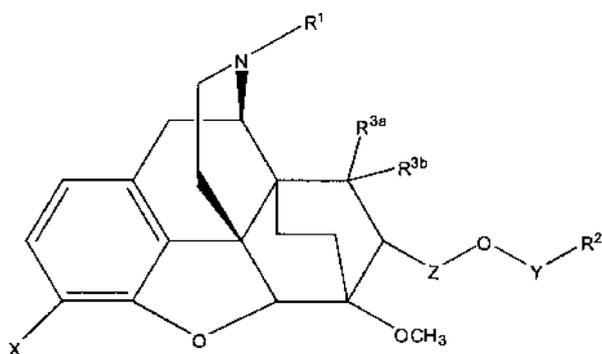
[0098] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquino(C₂-C₆), y R³ es OH.

10

[0099] En una realización Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R³ es OH.

[0100] La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula (II):

15



(II)

en donde

20 R¹ se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -ciclo-alqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, -arilo(5 a 12 miembros), heteroarilo(5 a 12 miembros), un heterociclo(3 a 12 miembros), y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

25

R² se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros), y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), haloalquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₁), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;

30

R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, (=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo);

35

R⁴ se selecciona de -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

40

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), (cicloalquil(C₃-C₈))-alquil(C₁-C₆)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);

R⁷ se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-;

X se selecciona de alcoxi(C₁-C₆) y OH;

45

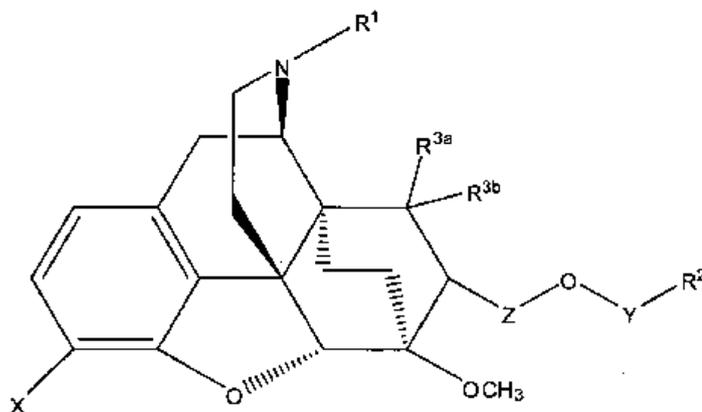
Z es -CH₂-;

Y es (CH₂)_n;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

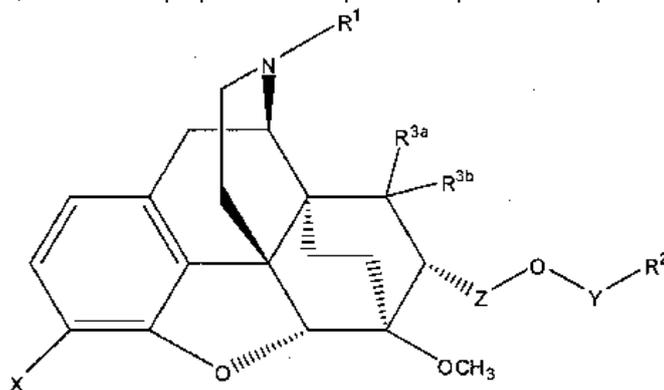
50 [0101] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos representados por la Fórmula (IIA):



(IIA)

en donde R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, X, Y y Z son tal como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (II).

[0102] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos representados por la Fórmula (IIB):



(IIB)

en donde R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, X, Y y Z son tal como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (II).

[0103] En una realización, R¹ es -alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R¹ se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, o isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0104] En otra realización, R¹ es -alqueno (C₂-C₁₂) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R¹ se selecciona del grupo compuesto por etenilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0105] En otra realización, R¹ es -cicloalquilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

[0106] En otra realización, R¹ es -cicloalqueno (C₄-C₁₂) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

[0107] En otra realización, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆). En una realización más específica, R¹ se selecciona del grupo compuesto por ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

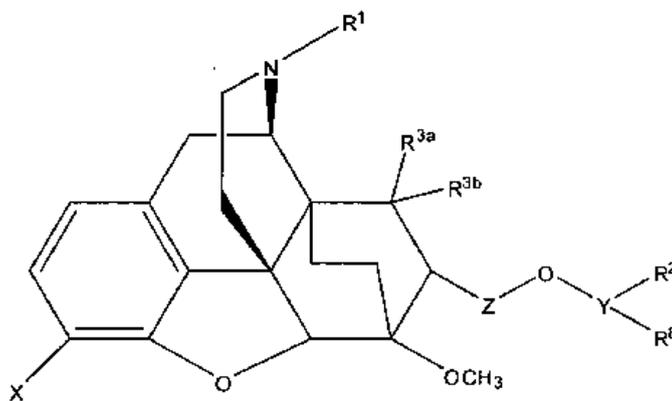
[0108] En otra realización, R¹ es -arilo (5 a 12 miembros), -heteroarilo (5 a 12 miembros), o -heterociclo (3 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

[0109] En una realización, R² es -alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R² se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 5 **[0110]** En otra realización, R² es -alqueno(C₂-C₁₂) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R² se selecciona del grupo compuesto por 2-metil-but-2-enilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- [0111]** En otra realización, R² es -alqueno(C₂-C₁₂) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R² es propenilo opcionalmente sustituido.
- 10 **[0112]** En otra realización, R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- [0113]** En otra realización, R² es -cicloalqueno(C₄-C₁₂) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- 15 **[0114]** En otra realización, R² es -bicioalquilo(C₆-C₁₄), -tricioalquilo(C₈-C₂₀), -bicioalqueno(C₇-C₁₄), o -tricioalqueno(C₈-C₂₀), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- [0115]** En otra realización, R² es -arilo(5 a 12 miembros) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, (=O), y SH.
- 20 **[0116]** En otra realización, Y es CH₂ y R² es fenilo.
- [0117]** En otra realización, R² es bencilo.
- 25 **[0118]** En otra realización, R² es -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicioheterociclo(7 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- [0119]** En una realización, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es hidrógeno.
- 30 **[0120]** En otra realización, tanto R^{3a} como R^{3b} son hidrógeno.
- [0121]** En otra realización, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es OH.
- [0122]** En otra realización, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es -alquilo(C₁-C₆). En una realización más específica, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo e isopropilo.
- 35 **[0123]** En otra realización, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es -CH₂(halo). En una realización más específica, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona del grupo compuesto por CH₂F y CH₂Cl.
- 40 **[0124]** En una realización, X es alcoxi(C₁-C₆).
- [0125]** En otra realización, X es metoxi.
- [0126]** En otra realización, X es OH.
- 45 **[0127]** En una realización, Z es -CH₂-.
- [0128]** En otra realización, Y es -CH₂-.
- 50 **[0129]** En una realización adicional, tanto Z como Y son -CH₂-.
- [0130]** En otra realización, Y está ausente.
- [0131]** En otra realización, Z es -CH₂- e Y está ausente.
- 55 **[0132]** En otra realización, Y es -CH₂-CH₂-.
- [0133]** En otra realización, Z es -CH₂- e Y es -CH₂-CH₂-.
- 60 **[0134]** En otra realización, Y es -CH₂-CH₂-CH₂-.
- [0135]** En otra realización, Y es -CH₂-CH₂-CH₂- y Z es -CH₂-.

- 5 **[0157]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 10 **[0158]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0159]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0160]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 25 **[0161]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 30 **[0162]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 35 **[0163]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0164]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 45 **[0165]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0166]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 55 **[0167]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 60 **[0168]** En una realización, Z es -CH, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0169]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0170]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0171]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0172]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0173]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0174]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0175]** En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0176]** En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0177]** En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.

- [0178] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 5 [0179] En una realización, Z es -CH₂, Y es -CH₂-CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0180] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 [0181] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0182] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 15 [0183] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0184] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 20 [0185] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0186] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 25 [0187] En una realización, Z es -CH₂, Y está ausente, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 30 [0188] Compuestos específicos de la presente invención incluyen:
- 7α-(aliloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-(benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-(propargiloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7α-(benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7α-(aliloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7α-(propargiloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 [0189] Compuestos específicos de la presente invención incluyen además:
- 22-ciclopropil-7α-(ciclohexilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7α-(4-clorobenciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7α-((3,4-dicloro)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7α-((4-trifluorometil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-(ciclohexilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-((4-trifluorometil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-((2-naftil)metoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-((3,4-dicloro)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-((3-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-((4-*tert*-butil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7α-((trans-3-fenilprop-2-enil)oximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 50 y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- [0190] La presente invención además proporciona compuestos de Fórmula (III):



(III)

en donde

R¹ se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalquenoil(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros), y -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R² y R⁸ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -(cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquilo(C₁-C₆), -cicloalquenoil(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalquenoil(C₇-C₁₄), -tricicloalquenoil(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -sistema de anillo bicíclico(7 a 12 miembros), -arilo bicíclico (7 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenoil(C₂-C₆), -alquinoil(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de manera independiente cada uno de ellos de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquenoil(C₂-C₆), -alquinoil(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, (=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo);

R⁴ se selecciona de -alquilo(C₁-C₆), -alquenoil(C₂-C₆), -alquinoil(C₂-C₆), -C(halo)₃, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalquenoil(C₄-C₁₂), -bicicloalquenoil(C₇-C₁₄), -tricicloalquenoil(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), (cicloalquil(C₃-C₈))-alquil(C₁-C₆)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);

R⁷ se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquenoil(C₂-C₆), -alquinoil(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalquenoil(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, y (cicloalquenoil(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-;

X se selecciona de alcoxi(C₁-C₆) y OH;

Z es -CH₂-

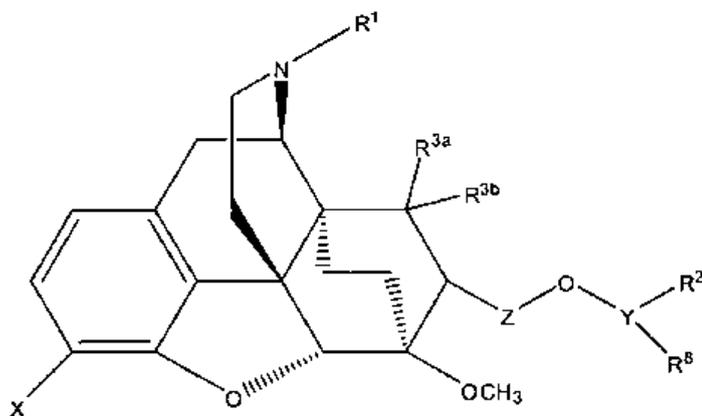
Y es (CH₂)_n-CH o un enlace directo, con la condición de que cuando Y es un enlace directo entonces R⁸ está ausente;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y en donde

al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₁₀), -alquenoil(C₂-C₁₂), -alquinoil(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -fenil-alquilo(C₁-C₆), -cicloalquenoil(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalquenoil(C₇-C₁₄), -tricicloalquenoil(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenoil(C₂-C₆), -alquinoil(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷.

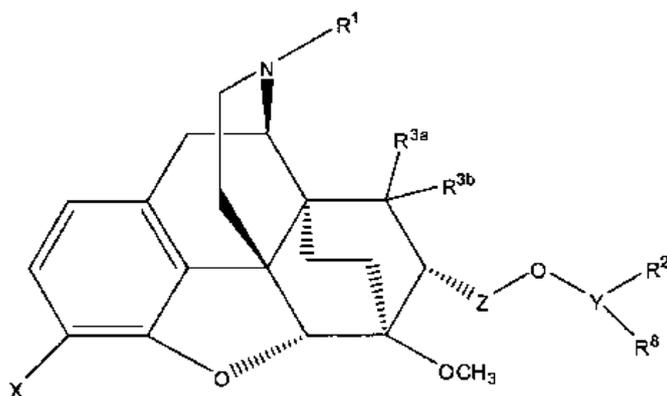
[0191] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos representados por la Fórmula (IIIa):



(III A)

en donde R^1 , R^2 , R^8 , R^{3a} , R^{3b} , X, Y y Z son tal como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (III).

5 **[0192]** En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos representados por la Fórmula (IIIB):



(III B)

en donde R^1 , R^2 , R^8 , R^{3a} , R^{3b} , X, Y y Z son tal como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (III).

10 **[0193]** En una realización, R^1 es -alquilo(C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^1 se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, o isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

15 **[0194]** En otra realización, R^1 es -alqueno(C_2 - C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^1 se selecciona del grupo compuesto por etenilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0195] En otra realización, R^1 es -cicloalquilo(C_3 - C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

20 **[0196]** En otra realización, R^1 es cicloalqueno(C_4 - C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

[0197] En otra realización, R^1 es (cicloalquil(C_3 - C_{12}))-alquil(C_1 - C_6)-. En una realización más específica, R^1 se selecciona del grupo compuesto por ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

25 **[0198]** En otra realización, R^1 es -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), o -heterociclo(3 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.

30 **[0199]** En una realización, al menos uno de R^2 o R^8 es -alquilo(C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, al menos uno de R^2 o R^8 se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 5 **[0200]** En una realización, R^2 y R^8 son ambos alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, tanto R^2 como R^8 se seleccionan del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 10 **[0201]** En otra realización, al menos uno de R^2 o R^8 es -alqueno(C_2-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, al menos uno de R^2 o R^8 se selecciona del grupo compuesto por 2-metil-but-2-enilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 15 **[0202]** En otra realización, al menos uno de R^2 o R^8 es -alquino(C_2-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, al menos uno de R^2 o R^8 es propinilo opcionalmente sustituido.
- 20 **[0203]** En otra realización, al menos uno de R^2 o R^8 es -cicloalquilo(C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- 25 **[0204]** En otra realización, R^2 y R^8 son ambos -cicloalquilo(C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- 30 **[0205]** En otra realización, al menos uno de R^2 o R^8 es -cicloalqueno(C_4-C_{12}) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- 35 **[0206]** En otra realización, al menos uno de R^2 o R^8 es -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), o -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- 40 **[0207]** En otra realización, al menos uno de R^2 o R^8 es -arilo(5 a 12 miembros) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, al menos uno de R^2 o R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, NH_2 , -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, (=O), SH, fenilo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, y -O-alquilo(C_1-C_6).
- 45 **[0208]** En otra realización, R^2 y R^8 son ambos -arilo(5 a 12 miembros) opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización más específica, R^2 y R^8 son ambos fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, NH_2 , -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, (=O), y SH.
- 50 **[0209]** En otra realización, al menos uno de R^2 o R^8 es -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicloheterociclo(7 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se ha expuesto anteriormente.
- 55 **[0210]** En una realización, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es hidrógeno.
- [0211]** En otra realización, R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno.
- 60 **[0212]** En otra realización, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es OH.
- [0213]** En otra realización, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es -alquilo(C_1-C_6). En una realización más específica, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo e isopropilo.
- [0214]** En otra realización, R^{3a} y R^{3b} son ambos -alquilo(C_1-C_6).
- [0215]** En otra realización, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es - CH_2 (halo). En una realización más específica, al menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona del grupo compuesto por CH_2F y CH_2Cl .
- [0216]** En una realización, X es alcoxi(C_1-C_6).
- [0217]** En otra realización, X es metoxi.
- [0218]** En otra realización, X es OH.
- [0219]** En una realización, Z es - CH_2 -.
- [0220]** En otra realización, Y es -CH.

- [0221]** En una realización adicional, Z es -CH₂- e Y es -CH.
- [0222]** En otra realización, Y es un enlace directo.
- 5 **[0223]** En otra realización, Z es -CH₂- e Y es un enlace directo.
- [0224]** En otra realización, Y es -CH₂-CH.
- [0225]** En otra realización, Z es -CH₂- e Y es -CH₂-CH.
- 10 **[0226]** En otra realización, Y es -CH₂-CH₂-CH.
- [0227]** En otra realización, Y es -CH₂-CH₂-CH y Z es -CH₂-.
- 15 **[0228]** En una realización, Y es -CH y al menos uno de R² o R⁸ es fenilo.
- [0229]** En otra realización, Y es un enlace directo y al menos uno de R² o R⁸ es bencilo. En una realización, Y es -CH y R² y R⁸ son ambos fenilo.
- 20 **[0230]** En otra realización, Y es un enlace directo y R² es bencilo.
- [0231]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 25 **[0232]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0233]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 30 **[0234]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0235]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), tanto R² como R⁸ son -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 35 **[0236]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0237]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0238]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), tanto R² como R⁸ son -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 45 **[0239]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0240]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0241]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0242]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0243]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 60 **[0244]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.

- 5 **[0245]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 5 **[0246]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 **[0247]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquinilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 10 **[0248]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquinilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 15 **[0249]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0250]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 20 **[0251]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0252]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 25 **[0253]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 30 **[0254]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 30 **[0255]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 35 **[0256]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0257]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 40 **[0258]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 45 **[0259]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 45 **[0260]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0261]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆-), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 50 **[0262]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆-), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0263]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆-), tanto R² como R⁸ son -alquilo(C₁-C₆), y por lo menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 60 **[0264]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆-), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 60 **[0265]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆-), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.

- 5 **[02666]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 5 **[02677]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 **[02688]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 **[02699]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0270]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 15 **[0271]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0272]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0273]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 25 **[0274]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 30 **[0275]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 30 **[0276]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 35 **[0277]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 40 **[0278]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0279]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 45 **[0280]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 45 **[0281]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 50 **[0282]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0283]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0284]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 60 **[0285]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 60 **[0286]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.

- 5 **[0287]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 5 **[0288]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₂-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 10 **[0289]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 10 **[0290]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 15 **[0291]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 15 **[0292]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 20 **[0293]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 20 **[0294]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 25 **[0295]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 25 **[0296]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 30 **[0297]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 30 **[0298]** En una realización, X es OH, Z es -CH-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 35 **[0299]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 40 **[0300]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 40 **[0301]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 45 **[0302]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 50 **[0303]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 50 **[0304]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 55 **[0305]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0306]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 60 **[0307]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.

- 5 **[0308]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 5 **[0309]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 **[0310]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 10 **[0311]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0312]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 15 **[0313]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 20 **[0314]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0315]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 25 **[0316]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquino(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 30 **[0317]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 30 **[0318]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 35 **[0319]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 35 **[0320]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0321]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 45 **[0322]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-) y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 45 **[0323]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 50 **[0324]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-) y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0325]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0326]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 60 **[0327]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 60 **[0328]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆-), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.

- 5 **[0350]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 10 **[0351]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0352]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0353]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 25 **[0354]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 30 **[0355]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 35 **[0356]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0357]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 45 **[0358]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0359]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0360]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 60 **[0361]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0362]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0363]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0364]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0365]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0366]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0367]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0368]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (arilo(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0369]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0370]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.

- 5 **[0392]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 5 **[0393]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 **[0394]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 10 **[0395]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0396]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0397]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0398]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 25 **[0399]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 25 **[0400]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 30 **[0401]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 30 **[0402]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 35 **[0403]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 35 **[0404]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0405]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 45 **[0406]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 45 **[0407]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 50 **[0408]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0409]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0410]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 60 **[0411]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 60 **[0412]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.

- 5 **[0434]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquinilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 5 **[0435]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 **[0436]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 10 **[0437]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0438]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 15 **[0439]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 20 **[0440]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0441]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 25 **[0442]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-1, al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 30 **[0443]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 30 **[0444]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 35 **[0445]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 35 **[0446]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0447]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 40 **[0448]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -alquinilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 45 **[0449]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 50 **[0450]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0451]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0452]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, al menos uno de R² o R⁸ es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 60 **[0453]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 60 **[0454]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es -CH₂-CH, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² y R⁸ son ambos (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.

- 5 **[0455]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 **[0456]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 15 **[0457]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 20 **[0458]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 25 **[0459]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 30 **[0460]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 35 **[0461]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 40 **[0462]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 45 **[0463]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 50 **[0464]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y tanto R^{3a} como R^{3b} son H.
- 55 **[0465]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 60 **[0466]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0467]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0468]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0469]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0470]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0471]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0472]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0473]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0474]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0475]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.

- 5 **[0476]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 5 **[0477]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 10 **[0478]** En una realización, X es -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 10 **[0479]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0480]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 15 **[0481]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 20 **[0482]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 20 **[0483]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 25 **[0484]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 30 **[0485]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 30 **[0486]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquilo(C₁-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 35 **[0487]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 35 **[0488]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 40 **[0489]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alqueno(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 40 **[0490]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alqueno(C₂-C₆), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 45 **[0491]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 50 **[0492]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 50 **[0493]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 55 **[0494]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 60 **[0495]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 60 **[0496]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.

- 5 **[0497]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 5 **[0498]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 10 **[0499]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 10 **[0500]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 15 **[0501]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 15 **[0502]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 20 **[0503]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 20 **[0504]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 25 **[0505]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 30 **[0506]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 30 **[0507]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 35 **[0508]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 35 **[0509]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 40 **[0510]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 45 **[0511]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² o R⁸ es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 45 **[0512]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 50 **[0513]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquilo(C₁-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 50 **[0514]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -cicloalquilo(C₃-C₁₂), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 55 **[0515]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquenilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 60 **[0516]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -alquinilo(C₂-C₆), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 60 **[0517]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es -arilo(5 a 12 miembros), y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.

- [0518]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, Y es un enlace directo, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, R² es (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 5 **[0519]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0520]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 10 **[0521]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- [0522]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- 15 **[0523]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- [0524]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, R¹ es -alquilo(C₁-C₆), (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 20 **[0525]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0526]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 25 **[0527]** En una realización, X es -alcoxi(C₁-C₆), Z es -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 30 **[0528]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es H.
- [0529]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y R^{3a} y R^{3b} son ambos H.
- 35 **[0530]** En una realización, X es OH, Z es -CH₂-, R¹ es (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (Y-R²R⁸) es difenilpropilo, y al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es OH.
- 40 **[0531]** Compuestos específicos de la invención incluyen:
- 22-ciclopropil-7α-((3-metil-benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 22-ciclopropil-7α-(2-naftilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 22-ciclopropil-7α-((4-tert-butil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 45 22-ciclopropil-7α-((3-fenil-prop-2-eneiloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 22-ciclopropil-7α-((2-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 22-ciclopropil-7α-(1-naftilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 22-ciclopropil-7α-(ciclobutilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 7α-((2-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 50 7α-((4-piridilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 7α-((4-trifluorometoxi)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 7α-(1-naftilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 7α-(ciclobutilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 7α-(3-metoxi)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
- 55 7α-(benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrooripavina;
- 7α-(difenilmetiloximetil)-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-17-metil-6α,14α-etano-morfinano;
- 17-ciclopropilmetil-7α-(3-trifluorometoxi)benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-6α,14α-etano-morfinano;
- 3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-17-metil-7α-(4-fenil)benciloxi-metil-6α,14α-etano-morfinano;
- 17-ciclopropilmetil-7α-(3-piridil)oximetil-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-6α,14α-etano-morfinano;
- 60 7α-(4-bromo)benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-17-metil-6α,14α-etano-morfinano;
- 7α-(1-naftilmetiloximetil)-17-ciclopropil-metil-6-metoxi-4,5α-epoxi-6α,14α-etano-morfinano;
- 7α-(4-metilbenciloximetil)-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-17-metil-6α,14α-etano-morfinano;
- 7α-benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-8β-metil-17-n-metil-6α,14α-etano-morfinano;

7 α -(ciclooctilmetil)-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-17-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano; y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 **[0532]** Tal como se utiliza en la presente, el término "-alquilo(C₁-C₁₀)" se refiere a hidrocarburos saturados no cíclicos ramificados y de cadena lineal que poseen de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos representativos -alquilo(C₁-C₁₀) de
 10 cadena lineal incluyen metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Grupos representativos -alquilo(C₁-C₁₀) ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 5-metilhexilo, 6-metilheptilo, y similares.

15 **[0533]** Tal como se usa en la presente, el término "-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a hidrocarburos saturados no cíclicos ramificados y de cadena lineal que poseen de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos representativos -alquilo(C₁-C₆) de
 20 cadena lineal incluyen metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo. Grupos representativos -alquilo(C₁-C₆) de cadena ramificada incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, y 1,2-dimetilpropilo, metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y similares.

25 **[0534]** Tal como se usa en la presente, el término "-alqueno(C₂-C₁₂)" se refiere a hidrocarburos no cíclicos ramificados y de cadena lineal que poseen de 2 a 12 átomos de carbono y que incluyen al menos un enlace doble carbono-carbono. Grupos representativos de cadena lineal y ramificados alqueno(C₂-C₁₂) incluyen -vinilo, alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -
 30 isobutileno, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, 3-hexenilo, y similares.

35 **[0535]** Tal como se usa en la presente, el término "-alqueno(C₂-C₆)" se refiere a hidrocarburos no cíclicos ramificados y de cadena lineal que poseen de 2 a 6 átomos de carbono y que incluyen al menos un enlace doble carbono-carbono. Grupos representativos alqueno (C₂-C₆) de cadena lineal y ramificados incluyen -vinilo, alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -
 40 isobutileno, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, y similares.

45 **[0536]** Tal como se usa en la presente, el término "-alquino(C₂-C₁₂)" se refiere a hidrocarburos no cíclicos ramificados y de cadena lineal que poseen de 2 a 12 átomos de carbono y que incluyen al menos un enlace triple carbono-carbono. Grupos representativos -alquino(C₂-C₁₂) de cadena lineal y ramificados incluyen -acetileno, -propino, -1-butino, -2-
 50 butino, -1-pentino, -2-pentino, -3-metil-1-butino, -4-pentino, -1-hexino, -2-hexino, -5-hexino, y similares.

55 **[0537]** Tal como se usa en la presente, el término "-alquino(C₂-C₆)" se refiere a hidrocarburos no cíclicos ramificados y de cadena lineal que poseen de 2 a 6 átomos de carbono y que incluyen al menos un enlace triple carbono-carbono. Grupos representativos -alquino(C₂-C₆) de cadena lineal y ramificados incluyen -acetileno, -propino, -1-butino, -2-
 60 butino, -1-pentino, -2-pentino, -3-metil-1-butino, -4-pentino, y similares.

[0538] Tal como se usa en la presente, el término "-cicloalquilo(C₃-C₁₂)" se refiere a hidrocarburos cíclicos saturados que poseen de 3 a 12 átomos de carbono. Cicloalquilos(C₃-C₁₂) representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

65 **[0539]** Tal como se usa en la presente, "-bicioalquilo(C₆-C₁₄)" significa un sistema de anillo bicíclico hidrocarbonado que posee de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo alquilo cíclico saturado. -bicioalquilos(C₆-C₁₄) representativos incluyen -indanilo, -norbornilo, -1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, -
 70 perhidronaftalenilo, y similares.

75 **[0540]** Tal como se usa en la presente, "-tricioalquilo(C₈-C₂₀)" significa un sistema de anillo tricíclico hidrocarbonado que posee de 8 a 20 átomos de carbono y al menos un anillo alquilo cíclico saturado. -tricioalquilos(C₈-C₂₀) representativos incluyen -pirenilo, -adamantilo, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -perhidroantraceno, -aceantrenilo, -
 80 1,2,3,4-tetrahidrofenantrenilo, -5,6,7,8-tetrahidrofenantrenilo, -per-hidrofenantrenilo, tetradecahidro-1H-ciclohepta[α]naftalenilo, tetradecahidro-1H-cicloocta[e]indenilo, tetradecahidro-1H-ciclohepta[e]jazulenilo, hexadecahidrocicloocta[b]naftalenilo, hexadecahidrociclohepta[a]heptalenilo, triciclo-pentadecanilo, triciclo-octadecanilo, triciclo-nonadecanilo, triciclo-icosanilo, y similares.

85 **[0541]** Tal como se usa en la presente, el término "-cicloalqueno (C₄-C₁₂)" se refiere a un hidrocarburo cíclico que posee de 3 a 12 átomos de carbono, y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. -cicloalquenos(C₃-C₁₂) representativos incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -
 90 cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo, -norbornenilo, y similares.

[0542] Tal como se usa en la presente, "-bicicloalqueno(C_7-C_{14})" significa un sistema de anillo hidrocarbonado bi-cíclico que posee al menos un enlace doble carbono-carbono en al menos uno de los anillos y desde 7 a 14 átomos de carbono. -bicicloalquenos(C_7-C_{14}) representativos incluyen -biciclo[3.2.0]hept-2-eneilo, -indenilo, -pentaleno, -naftaleno, -azulenilo, -heptaleno, -1,2,7,8-tetrahidronaftaleno, y similares.

[0543] Tal como se usa en la presente, "-tricioalqueno(C_8-C_{20})" significa un sistema de anillo hidrocarbonado tri-cíclico que posee al menos un enlace doble carbono-carbono en uno de los anillos y de 8 a 20 átomos de carbono. -tricioalquenos(C_8-C_{20}) representativos incluyen -antraceno, fenantreno, -fenaleno, acenaftaleno, as-indaceno, s-indaceno, 2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-cicloocta[e]indenilo, 2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-ciclohepta[a]naftaleno, 8,9,10,11-tetrahidro-7*H*-ciclohepta[a]naftaleno, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-ciclohepta[a]heptaleno, 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-tetradecahidro-diclohepta[a,c]cicloocteno, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-dibenzo[a,d]clononeno, y similares.

[0544] Tal como se usa en la presente, "-heterociclo(3 a 12 miembros)" o "-heterociclo(3 a 12 miembros)" significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 12 miembros ya sea saturado, insaturado, no aromático, o aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo; un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos; un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos; un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos; y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno (el cual puede estar cuaternizado), oxígeno, y azufre (incluyendo sulfóxido y sulfona). El -heterociclo(3 a 12 miembros) puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o de carbono. -heterociclos(3 a 12 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropirano, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirano, y similares.

[0545] Tal como se usa en la presente, "-bicicloheterociclo(7 a 12 miembros)" o "-bicicloheterociclo(7 a 12 miembros)" significa un anillo heterocíclico, bicíclico de 7 a 12 miembros, ya sea saturado, insaturado, no aromático, o aromático. Un -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros) contiene desde 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno (el cual puede estar cuaternizado), oxígeno, y azufre (incluyendo sulfóxido y sulfona). El -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros) puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o de carbono. -bicicloheterociclos(7 a 10 miembros) representativos incluyen -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -cumarinilo, -indolilo, -indolizínilo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4*H*-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - β -carbolinilo, -indolinilo, isoindolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, pirrolopirrolilo y similares.

[0546] Tal como se usa en la presente un "-arilo(5 a 12 miembros)" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 12 átomos de carbono, incluyendo sistemas de anillos tanto mono- y como bicíclicos. Grupos representativos -arilo(5 a 12 miembros) incluyen -indenilo, -fenilo, -naftilo, -acenaftilo, -antrilo, -fenantrilo, y similares.

[0547] Tal como se usa en la presente, "-heteroarilo(5 a 12 miembros)" significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 12 miembros, incluyendo sistemas de anillos tanto mono- como bicíclicos, donde al menos un átomo de carbono (de uno o de ambos anillos) se sustituye con un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o al menos dos átomos de carbono de uno o ambos anillos se sustituyen con un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, uno de los anillos bicíclicos de -heteroarilo(5 a 12 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. En otra realización, ambos anillos bicíclicos de -heteroarilo(5 a 12 miembros) contienen al menos un átomo de carbono. -heteroarilos(5 a 12 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tienilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y similares.

[0548] Tal como se usa en la presente, los términos "halo" y "halógeno" se refieren a fluoro, cloro, bromo o yodo.

[0549] Tal como se usa en la presente, "-CH₂(halo)" significa un grupo metilo donde uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido sustituido con un halógeno. Grupos representativos -CH₂(halo) incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, y -CH₂I.

[0550] Tal como se usa en la presente, "-CH(halo)₂" significa un grupo metilo donde dos de los hidrógenos del grupo metilo han sido sustituidos con un halógeno. Grupos representativos -CH(halo)₂ incluyen -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI, y -CHI₂.

[0551] Tal como se usa en la presente, "-C(halo)₃" significa un grupo metilo donde cada uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido sustituido con un halógeno. Grupos representativos -C(halo)₃ incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, y -CI₃.

[0552] Tal como se usa en la presente, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede o no estar sustituido.

[0553] Sustituyentes opcionales en los grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indica lo contrario, incluyen 1, 2, ó 3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (=O), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-, OR⁴ (tal como -OC(halo)₃ y -O-alquil(C₁-C₆)), CONR⁵R⁶, y COOR⁷, donde R⁴ se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -C(halo)₃, hidroxialquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricycloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicycloalqueno(C₇-C₁₄), -tricycloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y -bicycloheterociclo(7 a 12 miembros); R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), (cicloalquil(C₃-C₆))-alquil(C₁-C₆)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros); y R⁷ se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, y (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-.

[0554] Tal como se usa en la presente, los compuestos que se unen a receptores y que imitan los efectos reguladores de ligandos endógenos se definen como "agonistas". Los compuestos que se unen a receptores y que son solo parcialmente efectivos como agonistas se definen como "agonistas parciales". Los compuestos que se unen a un receptor pero que no producen ningún efecto regulador, sino que, por el contrario, bloquean la unión de ligandos al receptor se definen como "antagonistas". (Ross and Kenakin, "Ch. 2: Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect", págs. 31 a 32, en *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10^a Ed. (J.G. Hardman, L.E. Limbird and A. Goodman-Gilman eds., 2001).

[0555] Los profármacos son moléculas vehículo con enlaces covalentes que liberan *in vivo* un compuesto activo de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III. Ejemplos no limitativos de profármacos incluirán típicamente ésteres de los Compuestos de la invención que se puedan metabolizar en el compuesto activo mediante la acción de enzimas dentro del cuerpo. Dichos profármacos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III con un anhídrido tal como anhídrido succínico.

[0556] Compuestos de la invención pueden estar isotópicamente marcados (es decir, radiomarcados). Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos dados a conocer incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente, y preferentemente, ³H, ¹¹C, y ¹⁴C. Compuestos de la invención isotópicamente marcados pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, teniendo en cuenta la presente exposición. Por ejemplo, los compuestos tritidos de la invención pueden prepararse introduciendo tritio en el compuesto particular mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor sustituido con halógeno adecuado, de un Compuesto de la invención, con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado, tal como Pd/C, en presencia de una base. Otros métodos apropiados para preparar compuestos tritidos se describen en general en *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Capítulo 6 (1987), de Filer. Los compuestos marcados con ¹⁴C pueden prepararse utilizando materiales de partida que tienen un carbono ¹⁴C.

[0557] Compuestos isotópicamente marcados de la invención, así como sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, se pueden usar como radioligandos para someter a prueba la unión de compuestos a un receptor opioide u ORL-1. Por ejemplo, un Compuesto radiomarcado de la invención puede usarse para caracterizar la unión específica de un compuesto candidato o de prueba al receptor. Los ensayos de unión que usan dichos compuestos radiomarcados pueden proporcionar una alternativa a las pruebas con animales para la evaluación de relaciones estructura química-actividad. En una realización no limitativa, la presente invención proporciona un método para cribar un compuesto candidato según la capacidad de unión a un receptor opioide u ORL-1, que comprende las etapas de: a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado para el receptor bajo condiciones que permitan la unión del compuesto radiomarcado al receptor con el fin de formar un complejo; b) titular el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

[0558] Compuestos de la invención dados a conocer en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente invención abarca la totalidad de dichas posibles formas, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas, y sus usos. Los enantiómeros individuales pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica teniendo en cuenta la presente exposición. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, los mismos incluyen isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, se pretende que la presente invención abarque todos los tautómeros.

[0559] Según se usa en la presente, el término "estereoisómero" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros

de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno con respecto a otro (diastereoisómeros).

[0560] La expresión “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al cual están unidos cuatro grupos diferentes.

[0561] Los términos “enantiómero” y “enantiomérico” se refieren a una molécula que no puede superponerse sobre su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa, de tal manera que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

[0562] El término “racémica” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y dicha mezcla es ópticamente inactiva.

[0563] El término “resolución” se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

[0564] Los términos “un” y “una” se refieren a uno/una o más.

[0565] Compuestos de la invención abarcan todas las sales de los compuestos dados a conocer de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III. La presente invención incluye preferentemente toda y cada una de las sales atóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin carácter limitativo, sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalinos térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, glutamato y similares.

[0566] Se pueden formar sales de adición de ácido mezclando una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de un ácido atóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas pueden formarse mezclando una solución del compuesto particular de la presente invención y una base atóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

[0567] Compuestos de la invención abarcan también solvatos de los compuestos dados a conocer de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III. El término “solvato” según se usa en la presente es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III con una molécula de disolvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, donde la relación de molécula de disolvente con respecto al compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III es 2:1, 1:1 ó 1:2, respectivamente. Esta asociación física conlleva grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, tal como cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina de un sólido cristalino. Así, “solvato” abarca solvatos tanto de fase de solución como aislables. Un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III puede estar presente como forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas de compuestos de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III. Un tipo de solvato es un hidrato. Un “hidrato” se refiere a un subgrupo particular de solvatos en los que la molécula del disolvente es agua. Los solvatos pueden funcionar típicamente como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares son descritas por E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Artículo 12 (2004), y A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico no limitativo de preparación de un solvato conllevaría la disolución de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, a continuación el enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y el aislamiento de los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato se pueden usar técnicas analíticas, tales como la espectroscopia infrarroja.

[0568] La presente invención también proporciona el uso de un Compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una condición. En una realización, la condición es dolor, tal como dolor agudo o crónico. En una realización, un Compuesto de la invención posee actividad agonista en los receptores μ , δ y/o κ , en otra realización un Compuesto de la invención posee actividad agonista en el receptor μ . En otra realización, un Compuesto

de la invención posee actividad antagonista en el receptor ORL-1. En otra realización, ciertos Compuestos de la invención pueden estimular un receptor (por ejemplo, un agonista μ , δ y/o κ) e inhibir un receptor diferente (por ejemplo, un antagonista ORL-1). En otra realización, el Compuesto de la invención es un agonista en el receptor μ , y un antagonista en el receptor ORL-1.

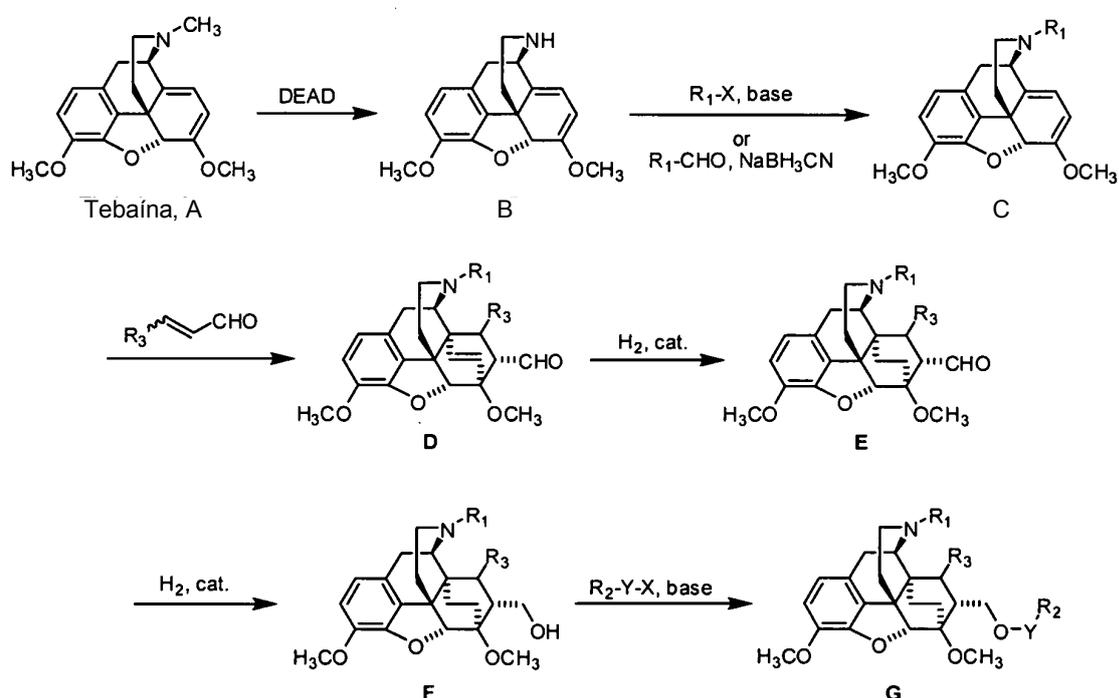
5

Síntesis de compuestos

[0569] Compuestos de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III se pueden preparar utilizando síntesis orgánica convencional teniendo en cuenta esta descripción, o por medio de los métodos ilustrativos mostrados en el siguiente esquema.

10

Esquema A



15

[0570] A la Tebaína, A, se le aplica una N-desmetilación mediante reacción con un reactivo adecuado tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo (ACN) a entre 50 y 100°C para proporcionar la amina secundaria B. Se prepara el compuesto C por alquilación del compuesto B con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado tal como ACN, dimetilformamida (DMF) o dimetil sulfóxido (DMSO) en presencia de una base inorgánica tal como carbonato ácido de sodio o una base orgánica tal como diisopropiltilamina. El compuesto C también se puede preparar mediante aminación reductora del compuesto B con un aldehído o cetona utilizando cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM). El compuesto D se prepara mediante reacción del compuesto C con un exceso de un aldehído α,β insaturado, como disolvente, a 50-100° C. El compuesto E se prepara mediante hidrogenación del compuesto D en un disolvente adecuado tal como etanol (EtOH) en presencia de un catalizador tal como paladio en carbón (Pd/C). El compuesto F se prepara mediante hidrogenación continuada del compuesto E durante 3-10 días. El compuesto G se prepara por reacción del compuesto F con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado tal como DMF y en presencia de una base tal como hidruro de sodio. El aldehído E, donde $Z = (CH_2)_m$ y $m = 1$, se puede "homologar" a $Z = (CH_2)_m$ y $m > 1$, mediante una serie de técnicas de "homologación", conocidas para los expertos en la materia. Ejemplos de tales técnicas de homologación incluyen, aunque sin carácter limitativo, la síntesis y la posterior hidrólisis de alcoxialquenos (A.F. Kluge y LS. Cloudsdale, "Phosphonate reagents for the synthesis of enol ethers and one-carbon homologation to aldehydes", *J. Org. Chem.*, 1979, 44:4847), la síntesis y la posterior reducción/hidrólisis de nitroalquenos (N. Ono, "The Nitro Group in Organic Synthesis", Wiley-VCH, Nueva York, 2001, pág. 165-167), y la síntesis y la posterior reducción de aldehídos α,β -insaturados (J.C. Stowell, "Carbanions in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, 1979, pág. 184-185).

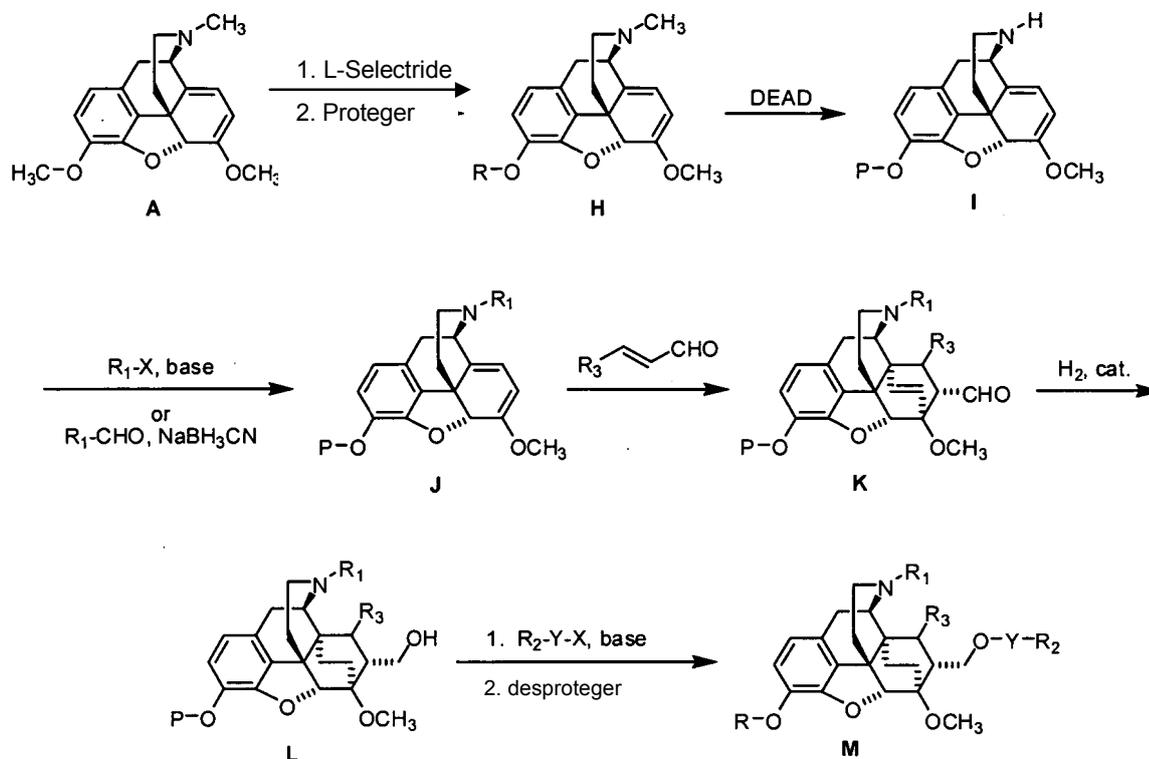
20

25

30

35

Esquema B



5

10

15

20

25

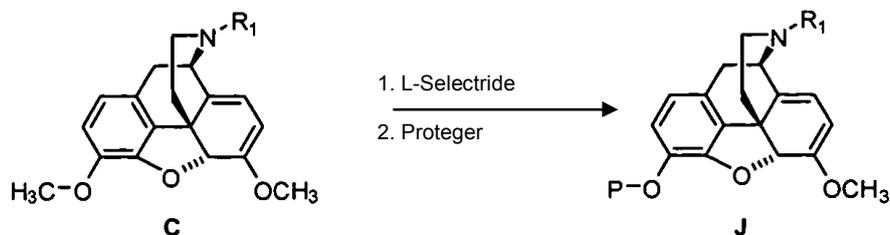
[0571] A la Tebaína, A, se le aplica una O-desmetilación mediante reacción con un reactivo adecuado tal como tri-sec-butilborohidruro de litio (L-Selectride, Aldrich) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF) a 25-65°C (por ejemplo Rice, K.C., et al. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 6774) para proporcionar el fenol H (R = H). El grupo fenólico de H está protegido con un grupo protector adecuado (P) para proporcionar H (R = P) (por ejemplo Greene, T. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, NY, 1981). El compuesto H (R = P) se hace reaccionar con DEAD de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema A (A -> B) para proporcionar la amina I secundaria. Se prepara el compuesto J a partir de I de acuerdo con el procedimiento declarado en el esquema A (B -> C) ya sea mediante alquilación o aminación reductiva. Se prepara el compuesto K mediante reacción del compuesto J con un exceso de un aldehído α,β insaturado, como disolvente, a 50-100° C. Se prepara el compuesto L mediante hidrogenación del compuesto K en un disolvente adecuado tal como etanol (EtOH) en presencia de un catalizador tal como paladio en carbón (Pd/C). Se prepara el compuesto M (R = P) mediante reacción del compuesto L con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado tal como DMF en presencia de una base tal como hidruro de sodio. La eliminación del grupo protector (P) en el compuesto M (R = P) se logra de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (por ejemplo Greene, T. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, NY, 1981) para proporcionar el compuesto M (R = H).

30

35

40

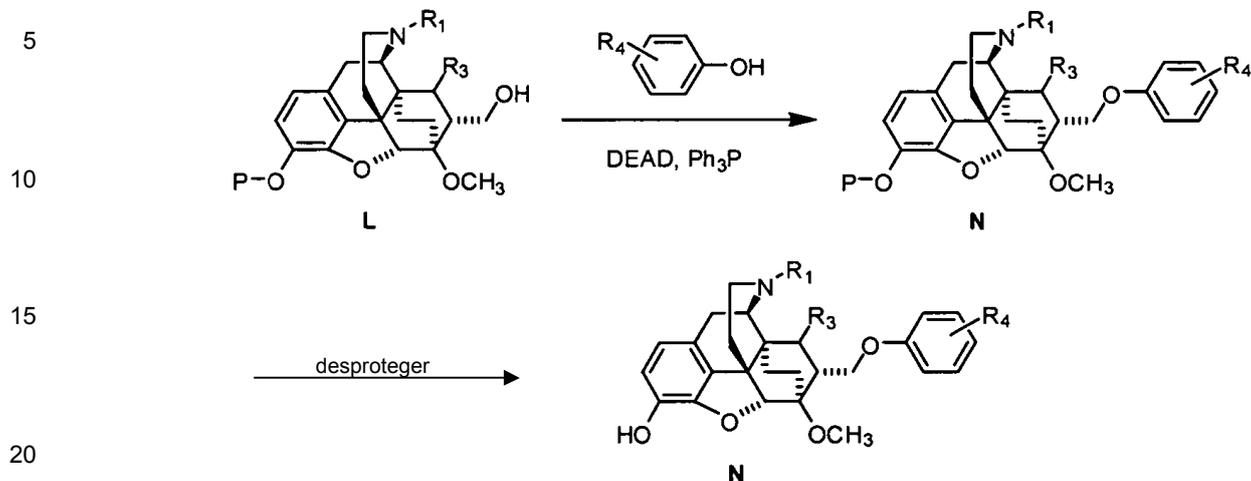
Esquema C



[0572] Al compuesto C se le aplica una O-desmetilación y el grupo fenólico resultante se protege con un grupo protector adecuado (P) para proporcionar J de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el esquema B (A -> H).

45

Esquema D



25 **[0573]** El compuesto N se prepara a partir del compuesto L mediante reacción de Mitsunobu (Hughes, D. L. *Org. Prep.* 1996, 28, 127) utilizando trifetilfosfina y DEAD. La eliminación del grupo protector (P) en el compuesto N se logra de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (por ejemplo Greene, T. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, NY, 1981) para proporcionar el compuesto O.

Pruebas de compuestos

30 **[0574] Procedimientos de ensayos de unión para el receptor opioide μ :** Los ensayos de unión de dosis-desplazamiento con radioligandos para receptores opioides μ utilizaron [3 H]-diprenorfina 0,3 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT), con 5 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500 μ l de tampón de unión (MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5%, HEPES 50 mM, pH 7,4). Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona no marcada. Todas las reacciones se llevaron a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 2 horas a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se completaron por filtración rápida sobre placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente empapadas en 0,5% polietilimina usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido por tres lavados de filtración con 500 μ l de tampón de unión helado. Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50°C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionó (50 μ l/pocillo) cóctel de centelleo BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas usando un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de competición en un sitio, en el GraphPad PRISM v.3.0 (San Diego, Calif.), o una función interna para ajuste de curvas de competición en un sitio.

45 **[0575] Datos de unión del receptor opioide μ :** En general, cuanto más bajo sea el valor K_i, más efectivos serán los Compuestos de la invención para tratar o prevenir el dolor u otra condición. Típicamente, los Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos para unirse a receptores opioides μ . En una realización los Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) de aproximadamente 300 ó menos para unirse a receptores opioides μ . En una realización, Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En otra realización, Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos. Todavía en otra realización, Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) de aproximadamente 1 ó menos. Todavía en otra realización, Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

55 **[0576] Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide μ :** Se efectuaron ensayos funcionales de [35 S]GTP γ S usando membranas del receptor μ recién descongeladas (Perkin Elmer, Shelton, CT). Se prepararon reacciones de ensayo adicionando secuencialmente los siguientes reactivos a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo (se indican las concentraciones finales): proteína de membrana (0,026 mg/ml), saponina (10 mg/ml), GDP (3 mM) y [35 S]GTP γ S (0,20 nM; Perkin Elmer, Shelton, CT). La solución de membrana preparada (190 μ l/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μ l de soluciones madre concentradas 20x del agonista [D-Ala(2), N-metil-Fe⁴ Gli-ol⁵]-encefalina (DAMGO) preparado en dimetil sulfóxido (DMSO). Las placas se incubaron durante 30 minutos a aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguida por tres lavados de filtración con 200 μ l de tampón de lavado, helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron

posteriormente a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionó (50 µl/pocillo) cóctel de centelleo BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas usando un Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta en el GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta, no lineales.

5

[0577] Datos funcionales del receptor opioide μ : EC_{50} μ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide μ . Compuestos de la invención poseerán típicamente una EC_{50} μ GTP (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En ciertas realizaciones, Compuestos de la invención poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de aproximadamente 2.000 ó menos; o de aproximadamente 1.000 ó menos; o de aproximadamente 100 ó menos; o de aproximadamente 10 ó menos; o de aproximadamente 1 ó menos; o de aproximadamente 0,1 ó menos.

10

[0578] E_{max} μ GTP (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto con respecto al efecto despertado a través de DAMGO, un agonista μ estándar. Por lo general, el valor E_{max} μ GTP (%) mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor u otras condiciones. De manera típica, Compuestos de la invención poseerán una E_{max} μ GTP (%) mayor que aproximadamente 10%; o mayor que aproximadamente 20%. En ciertas realizaciones, Compuestos de la invención poseerán una E_{max} μ GTP (%) mayor que aproximadamente 50%; o superior aproximadamente 65%; o mayor que aproximadamente 75%; o mayor que aproximadamente 85%; o mayor que aproximadamente 100%.

15

[0579] Procedimientos de ensayo de unión al receptor opioide κ : Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor opioide kappa humano (kappa) (clonado internamente) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 mL/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/mL. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de membranas del receptor kappa a -80 °C.

20

[0580] Los ensayos de dosis-desplazamiento con radioligandos usaron [³H]-U69.593 0,4 nM (GE Healthcare, Piscataway, NJ; 40 Ci/mmol) con 15 µg de proteína de membrana (receptor opioide kappa recombinante expresado en células HEK 293; prep interna) en un volumen final de 200 µL de tampón de unión (DMSO 5 %, Trizma base 50 mM, pH 7,4). En presencia de U69.593 ó naloxona no marcada 10 µM se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se completaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido por cinco lavados de filtración con 200µL de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta µL/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

25

30

[0581] Datos de unión del receptor opioide κ : En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) para receptores κ de aproximadamente 10.000 ó más (la cual a efectos de esta invención se interpreta como unión inexistente a los receptores κ). Ciertos Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para receptores κ . En ciertas realizaciones, Compuestos de la invención poseerán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos; o de aproximadamente 5.000 ó menos; o de aproximadamente 1.000 ó menos; o de aproximadamente 500 ó menos; o de aproximadamente 450 ó menos; o de aproximadamente 350 ó menos; o de aproximadamente 200 ó menos; o de aproximadamente 100 ó menos; o de aproximadamente 50 ó menos; o de aproximadamente 10 ó menos; o de aproximadamente 1 ó menos; o de aproximadamente 0,1 ó menos.

35

40

[0582] Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide κ : Los ensayos funcionales de unión de [³⁵S]GTP γ S se efectuaron de la manera siguiente. Se preparó solución de membrana de receptor opioide kappa adicionando secuencialmente concentraciones finales de 0,026 µg/µL de proteína de membrana kappa (interna), 10 µg/mL de saponina, 3 µM GDP y 0,20 nM de [³⁵S]GTP γ S a tampón de unión (NaCl 100mM, MgCl₂ 10mM, HEPES 20mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µL/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 µL de soluciones madre concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se finalizaron por filtración rápida en placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 µL de tampón de unión helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50°C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta µL/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

[0583] Datos funcionales del receptor opioide κ : La EC_{50} κ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor κ . Ciertos Compuestos de la invención

5 poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para estimular la función de un receptor opioide κ . En ciertas realizaciones, Compuestos de la invención poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos; o de aproximadamente 5.000 ó menos; o de aproximadamente 2.000 ó menos; o de aproximadamente 1.500 ó menos; o de aproximadamente 1.000 ó menos; o de aproximadamente 600 ó menos; o de aproximadamente 100 ó menos; o de aproximadamente 50 ó menos; o de aproximadamente 25 ó menos; o de aproximadamente 10 ó menos; o de aproximadamente 1 ó menos; o de aproximadamente 0,1 ó menos.

10 **[0584]** La E_{max} κ GTP (%) es el efecto máximo que se inicia a través de un compuesto con respecto al efecto que se inicia mediante U69.593. Ciertos Compuestos de la invención poseerán una E_{max} κ GTP (%) mayor que aproximadamente 1%; o mayor que aproximadamente 5%; o mayor que aproximadamente 10%; o mayor que aproximadamente 20%. En ciertas realizaciones, Compuestos de la invención poseerán una E_{max} κ GTP (%) mayor que aproximadamente 50%; o mayor que aproximadamente 75%; o mayor que aproximadamente 90%; o mayor que aproximadamente 100%.

15 **[0585] Procedimientos de ensayo de unión al receptor opioide δ :** Los Procedimientos de ensayo de unión al receptor opioide δ se efectuaron de la manera siguiente. Los ensayos de dosis-desplazamiento con radioligandos usaron [3 H]-Naltrindol 0,3 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT; 33,0 Ci/mmol) con entre 5 μ g de proteína de membrana (Perkin Elmer, Shelton, CT) en un volumen final de 500 μ L de tampón de unión (MgCl₂ 5 mM, DMSO 5 %, Trizma base 50 mM, pH 7,4). En presencia de naloxona no marcada 25 μ M se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se completaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido por cinco lavados de filtración con 500 μ L de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

20 **[0586] Datos de unión del receptor opioide δ :** En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) para receptores δ de aproximadamente 10.000 ó más (la cual, a efectos de esta invención, se interpreta como unión inexistente a los receptores δ). Ciertos Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos para receptores δ . En una realización, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos; o de aproximadamente 9.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 7.500 ó menos; o de aproximadamente 6.500 ó menos; o de aproximadamente 5.000 ó menos; o de aproximadamente 3.000 ó menos; o de aproximadamente 2.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos; o de aproximadamente 500 ó menos; o de aproximadamente 350 ó menos; o de aproximadamente 250 ó menos; o de aproximadamente 100 ó menos; o de aproximadamente 10 ó menos.

25 **[0587] Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide δ :** Los ensayos funcionales de unión de [35 S]GTP γ S se efectuaron de la manera siguiente. Se preparó solución de membrana de receptor opioide delta adicionando secuencialmente concentraciones finales de proteína de membrana delta (Perkin Elmer, Shelton, CT) 0,026 μ g/ μ L, saponina 10 μ g/mL, GDP 3 μ M y [35 S]GTP γ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100mM, MgCl₂ 10mM, HEPES 20mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μ L de soluciones madre concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se finalizaron por filtración rápida en placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50°C durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

30 **[0588] Datos funcionales del receptor opioide δ :** EC_{50} δ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor δ . Ciertos Compuestos de la invención poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos; o de aproximadamente 10.000 ó menos. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de aproximadamente 3.500 ó menos; o de aproximadamente 1.000 ó menos; o de aproximadamente 500 ó menos; o de aproximadamente 100 ó menos; o de aproximadamente 90 ó menos; o de aproximadamente 50 ó menos; o de aproximadamente 25 ó menos; o de aproximadamente 10 ó menos.

35 **[0589]** E_{max} δ GTP (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto con respecto al efecto iniciado por met-enkefalina. Ciertos Compuestos de la invención poseerán una E_{max} δ GTP (%) mayor que aproximadamente 1%; o mayor que aproximadamente 5%; o mayor que aproximadamente 10%. En una realización, los Compuestos de la invención poseerán una E_{max} δ GTP (%) mayor que aproximadamente 30%. En otras realizaciones, los Compuestos de la invención poseerán una E_{max} δ GTP (%) mayor que aproximadamente 50%; o mayor que aproximadamente 75%; o

mayor que aproximadamente 90%. En otra realización, los Compuestos de la invención poseerán una $E_{\max} \delta$ GTP (%) de aproximadamente 100% o mayor.

5 **[0590] Procedimiento de ensayo de unión para el receptor ORL-1:** Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor (ORL-1) de tipo receptor opioide humano (Perkin Elmer, Shelton, CT) lisando células en tampón hipotónico helado ($MgCl_2$ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 mL/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 a -80 °C.

15 **[0591]** Los ensayos de unión con radioligandos (cribado y dosis-desplazamiento) usaron [3H]-nociceptina 0,1 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT; 87,7 Ci/mmol) con 12 μ g de proteína de membrana en un volumen final de 500 μ L de tampón de unión ($MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5 %, HEPES 50 mM, pH 7,4). En presencia de nociceptina 10nM no marcada (*American Peptide Company*) se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido por tres lavados de filtración con 500 μ L de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo. Los datos de los experimentos de cribado y de dosis-desplazamiento se analizaron usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de curvas en el GraphPad PRISMTM, v.3.0, respectivamente, o una función interna para ajuste de curvas de competición en un sitio.

20 **[0592] Datos de unión del Receptor ORL-1:** Ciertos Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En una realización, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En otras realizaciones, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 300 ó menos; o de aproximadamente 100 ó menos; o de aproximadamente 50 ó menos; o de aproximadamente 20 ó menos. Todavía en otras realizaciones, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 10 ó menos; o de aproximadamente 1 ó menos; o de aproximadamente 0,1 ó menos.

30 **[0593] Procedimiento de ensayo funcional del receptor ORL-1:** Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor (ORL-1) de tipo receptor opioide humano (Perkin Elmer, Shelton, CT) lisando células en tampón hipotónico helado ($MgCl_2$ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 mL/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 a -80 °C.

35 **[0594]** Se efectuaron ensayos de unión funcionales de [^{35}S]GTP γ S de la manera siguiente. Se preparó una solución de membrana de ORL-1 adicionando secuencialmente concentraciones finales de proteína de membrana de ORL-1 0,026 μ g/ μ L, saponina 10 μ g/mL, GDP 3 μ M y [^{35}S]GTP γ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μ L de soluciones madre concentradas 20x de agonista/nociceptina preparados en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y a continuación siguieron tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión helado (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron subsiguientemente a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta μ L/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta en el GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta, no lineales.

40 **[0595] Datos funcionales del receptor ORL-1:** EC_{50} ORL-1 GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención que poseen una elevada afinidad de unión (es decir un bajo valor K_i) poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) mayor que aproximadamente 10.000 (es decir no estimularán con concentraciones terapéuticas). En ciertas realizaciones los Compuestos de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 20.000 ó menos. En una realización, los Compuestos de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos; o de aproximadamente 5.000 ó menos; o de aproximadamente 1.000 ó menos. Todavía en otras realizaciones, los Compuestos de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de

aproximadamente 100 ó menos; o de aproximadamente 10 ó menos; o de aproximadamente 1 ó menos; o de aproximadamente 0,1 ó menos.

[0596] E_{\max} ORL-1 GTP es el efecto máximo despertado por un compuesto con respecto al efecto despertado por la nociceptina, un agonista estándar de ORL-1. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención poseerán una E_{\max} ORL-1 GTP menor al 10% (la cual, a efectos de esta invención, se interpreta como existencia de actividad antagonista en los receptores ORL-1). Ciertos Compuestos de la invención poseerán una E_{\max} ORL-1 GTP (%) de más de 1%; o superior a 5%; o superior a 10%. En otras realizaciones los Compuestos de la invención poseerán una E_{\max} ORL-1 GTP superior a 20%; o mayor que 50%; o superior a 75%; o superior a 88%; o superior al 100%.

Ensayos *in vivo* para la prevención o el tratamiento del dolor

[0597] **Animales de experimentación:** cada uno de los experimentos hace uso de ratas que pesan entre 200 y 260 g en el comienzo del experimento. Las ratas se alojan por grupos y tienen acceso libre al alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un Compuesto de la invención, cuando se retira el alimento durante aproximadamente 16 h antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con respecto a ratas tratadas con un Compuesto de la invención. Al grupo de control se le administra el vehículo correspondiente al Compuesto de la invención. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de la invención, administrado al grupo de prueba.

[0598] **Dolor agudo:** para valorar las acciones de un Compuesto de la invención, para el tratamiento o la prevención del dolor agudo se puede usar la prueba de retirada de la cola de las ratas. Las ratas se inmovilizan cuidadosamente con la mano y la cola se expone a un haz concentrado de calor radiante en un punto a 5 cm de la punta usando una unidad de retirada de la cola (Modelo 7360, disponible comercialmente en *Ugo Basile* en Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre la aparición del estímulo térmico y la retirada de la cola. Los animales que no responden antes de 20 segundos se sacan de la unidad de prueba de retirada de la cola y se les asigna una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de retirada de la cola se miden inmediatamente antes (pretratamiento) y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un Compuesto de la invención. Los datos se expresan como latencia(s) de retirada de la cola y el porcentaje del efecto posible máximo (% MPE), es decir, 20 segundos, se calcula de la manera siguiente:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{latencia postadministración}) - (\text{latencia preadministración})]}{(\text{latencia preadministración } 20 \text{ s})} \times 100$$

[0599] La prueba de retirada de la cola de las ratas se describe en "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", de F. E. D'Amour et al., *J. Pharmacol Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).

[0600] **Dolor inflamatorio:** para valorar las acciones de un Compuesto de la invención, para el tratamiento o prevención del dolor inflamatorio se usó el modelo de dolor inflamatorio del adyuvante completo de Freund ("FCA"). La inflamación, inducida por el FCA, de la pata trasera de la rata está asociada al desarrollo de una hiperalgia mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles (L. Bartho et al, "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990)). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administró una inyección intraplantar de 50 μL de FCA 50 %. Antes de la inyección de FCA (línea basal) y a las 24 horas postinyección se valoró el animal con relación a su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe más adelante. A continuación, a las ratas se les administró una inyección individual de 1, 3, ó 10 mg/kg de una de las siguientes opciones: un Compuesto de la invención; 30 mg/kg de un fármaco de control seleccionado de entre Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo. A continuación, se determinaron respuestas a estímulos mecánicos nocivos a las 1, 3, 5 y 24 horas postadministración. El porcentaje de reversión de la hiperalgia para cada uno de los animales se definió como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT de línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

[0601] Compuestos de la invención indujeron una anti-hiperalgesia significativa en el ensayo FCA, sin ningún efecto secundario observado a la dosis de ED_{50} . Por ejemplo, el compuesto 11 presentaba una ED_{50} de 3,6 mg/kg, y no se observaron efectos secundarios a esta dosis (véase Fig. 11). A la dosis analgésica (es decir, más que anti-hiperalgésica) de 10 mg/kg, las ratas presentaron una actividad levemente reducida, pero se mantuvieron alerta y orientadas frente a los cambios en su entorno.

[0602] **Dolor Neuropático:** para valorar las acciones de un Compuesto de la invención, para el tratamiento o

prevención del dolor neuropático se puede usar o bien el modelo de Seltzer o bien el modelo de Chung.

[0603] En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas ("A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", *Pain* 43:205-218 (1990), de Z. Seltzer et al.). La ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y el nervio ciático se deja al descubierto en el nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de tejidos conjuntivos circundantes en un sitio cerca del trocánter exactamente distal con respecto al punto en el que el nervio del semitendinoso y del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. En el nervio se inserta una sutura de seda 7-0 con una mini-aguja de corte inverso, curvada 3/8 y la misma se liga de forma ajustada de manera que dentro de la ligadura se mantenga entre 1/3 y 1/2 dorsal del grosor del nervio. La herida se cierra con una sutura muscular simple (nailón 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular *vetbond*. Después de la cirugía, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula el nervio ciático. Después de la cirugía, los animales se pesan y se sitúan sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Se valora el animal en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea basal), a continuación inmediatamente antes de la administración del fármaco y a las 1, 3 y 5 horas después de la administración del mismo. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea basal}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

[0604] En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en las ratas. La cirugía se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄ – S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄ – L₆. El(los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L₅ (ó L₅ y L₆) se aísla(n) y se liga(n) de forma ajustada con una hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula(n) el(los) nervio(s) espinal(es). Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se les deja sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración de un Compuesto de la invención, y a las 1, 3, y 5 horas después de la administración del mismo. El animal también se puede valorar en relación con su respuesta a estímulos térmicos nocivos o en relación con la alodinia táctil, tal como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat", *Pain* 50(3):355-363 (1992), de S. H. Kim.

[0605] Respuesta a estímulos mecánicos como valoración de la hiperalgesia mecánica: para valorar la hiperalgesia mecánica se usó el ensayo de presión sobre la pata. Para este ensayo, se determinaron umbrales de retirada de la pata (PWT) trasera con respecto a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) tal como se describe en "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", de C. Stein, *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se aplicó a la pata trasera se fijó en 250 g y el criterio de valoración se tomó como la retirada completa de la pata. El PWT se determinó una vez para cada rata en cada instante de tiempo y o bien se sometió a prueba únicamente la pata trasera afectada (ipsilateral; mismo lado que la lesión), o bien se sometió a prueba la pata trasera tanto ipsilateral como contralateral (no lesionada; opuesta a la lesión).

[0606] Respuesta a estímulos térmicos como valoración de la hiperalgesia térmica: para valorar la hiperalgesia térmica se puede usar la prueba plantar. Para esta prueba, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera con respecto a un estímulo térmico nocivo con el uso de un aparato de prueba plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hiperalgesia", *Pain* 32(1):77-88 (1988). El tiempo de exposición máximo se fija a 32 segundos para evitar dañar tejidos, y toda retirada inducida de la pata con respecto a la fuente de calor se toma como criterio de valoración. Se determinan tres latencias en cada instante de tiempo y las mismas se promedian. O bien se somete a prueba únicamente la pata afectada (ipsilateral), o bien se somete a prueba la pata tanto ipsilateral como contralateral (no lesionada).

5 [0607] **Valoración de la alodinia táctil:** para valorar la alodinia táctil, unas ratas se alojan en compartimentos de plexiglás, transparentes, con un suelo de malla metálica y se deja que las mismas se habitúen durante un periodo de por lo menos 15 minutos. Después de la habituación, se presenta una serie de monofilamentos de von Frey en la superficie plantar del pie afectado (ipsilateral) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, presentándose en primer lugar la fibra de diámetro menor. Se efectúan cinco experimentos con cada filamento, espaciándose cada experimento en aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura un periodo de entre 4 y 8 segundos o hasta que se observa un comportamiento nociceptivo de retirada. Se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo un estremecimiento, una retirada de la pata o un lametón de la misma.

15 [0608] **Valoración de la depresión respiratoria:** para valorar la depresión respiratoria, se prepararon ratas implantando una cánula en la arteria femoral a través de la cual se tomaron muestras sanguíneas. Las muestras sanguíneas se tomaron antes de la administración de fármaco, a continuación a las 1, 3, 5 y 24 horas post-tratamiento. Se procesaron las muestras sanguíneas utilizando un analizador de gases sanguíneos arteriales (por ejemplo, IDEXX VetStat con cartuchos de ensayo de Gas Sanguíneo/Respiratorio). Dispositivos comparables son una herramienta estándar para el análisis de gases sanguíneos (por ejemplo, D. Torbati et al., 2000 Intensive Care Med. (26) 585-591). Por ejemplo, el compuesto 11 no indujo depresión respiratoria a la dosis ED₅₀ en relación con la anti-hiperalgesia, ni tampoco indujo depresión respiratoria a una dosis mayor que demostró ser analgésica (10 mg/kg) en el modelo FCA de dolor inflamatorio (véanse las Figs. 1 a 5).

25 [0609] Las tablas siguientes muestran el análisis estadístico de las mediciones de gases sanguíneos en ratas tratadas con fármaco, en comparación con ratas a las que se les administró agua.

TABLA 1: Análisis Estadístico de la Tensión de oxígeno en Muestras sanguíneas

pO₂						
RM ANOVA de 2 vías						
Tratamiento	F(4,180)	=8,42	p < 0,0001			
Tiempo	F(4,180)	=8,40	p < 0,0001			
Interacción	F(16,180)	=2,95	p < 0,0005			
Post hoc (MCT con corrección de Bonferroni)						
Agua vs.	Línea basal	1 hora	3 horas	5 horas	24 horas	
3 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns	
10 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns	
30 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	**	*	ns	ns	
30 mg/kg de Morfina (SC)	ns	***	***	ns	ns	
"ns" = no significativo						
"*" = estadísticamente significativo, p < 0,05 vs. grupo del agua						
"**" = estadísticamente significativo, p < 0,01 vs. grupo del agua						
"***" = estadísticamente significativo, p < 0,001 vs. grupo del agua						

TABLA 2 Análisis Estadístico de la Saturación de oxígeno en Muestras sanguíneas

sO₂						
RM ANOVA de 2 vías						
Tratamiento	F (4,180)	=14,55	p < 0,0001			
Tiempo	F (4,180)	=18,32	p < 0,0001			
Interacción	F (16,180)	=8,32	p < 0,0001			
Post hoc (MCT con corrección de Bonferroni)						
Agua vs.	Línea basal	1 hora	3 horas	5 horas	24 horas	
3 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns	
10 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns	
30 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	*	**	ns	ns	
30 mg/kg de Morfina (SC)	ns	***	***	ns	ns	
"ns" = no significativo						
"*" = estadísticamente significativo, p < 0,05 vs. grupo del agua						
"**" = estadísticamente significativo, p < 0,01 vs. grupo del agua						
"***" = estadísticamente significativo, p < 0,001 vs. grupo del agua						

TABLA 3: Análisis Estadístico de la Tensión de dióxido de carbono en Muestras sanguíneas

pCO₂					
RM ANOVA de 2 vías					
Tratamiento	F (4,180) =21,32	p < 0,0001			
Tiempo	F (4,180) =10,19	p < 0,0001			
Interacción	F (16,180) =10,92	p < 0,0005			
Post hoc (MCT con corrección de Bonferroni)					
Agua vs.	Línea basal	1 hora	3 horas	5 horas	24 horas
3 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns
10 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns
30 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	**	ns	ns	ns
30 mg/kg de Morfina (SC)	ns	***	***	**	ns
"ns" = no significativo "***" = estadísticamente significativo, p < 0,01 vs. grupo del agua "****" = estadísticamente significativo, p < 0,001 vs. grupo del agua					

TABLA 4: Análisis Estadístico del Dióxido de carbono total (incluyendo bicarbonato) en muestras sanguíneas

tCO₂					
RM ANOVA de 2 vías					
Tratamiento	F (4,180) =6,15	p < 0,001			
Tiempo	F (4,180) =25,57	p < 0,0001			
Interacción	F (16,180) =1,94	p < 0,05			
Post hoc (MCT con corrección de Bonferroni)					
Agua vs.	Línea basal	1 hora	3 horas	5 horas	24 horas
3 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	*	ns	ns	ns	ns
10 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns
30 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	**	*	ns	ns	ns
30 mg/kg de Morfina (SC)	ns	*	***	ns	ns
"ns" = no significativo "*" = estadísticamente significativo, p < 0,05 vs. grupo del agua "***" = estadísticamente significativo, p < 0,01 vs. grupo del agua "****" = estadísticamente significativo, p < 0,001 vs. grupo del agua					

5

TABLA 5: Análisis Estadístico del pH sanguíneo en Muestras sanguíneas

pH					
RM ANOVA de 1 vía					
Tratamiento	F (4,180) =14,54	p < 0,0001			
Tiempo	F (4,180) =4,48	p < 0,005			
Interacción	F (16,180) =7,96	p < 0,0001			
Post hoc (MCT con corrección de Bonferroni)					
Agua vs.	Línea basal	1 hora	3 horas	5 horas	24 horas
3 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns
10 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns
30 mg/kg del Compuesto 11 (PO)	ns	ns	ns	ns	ns
"ns" = no significativo					

[0610] De manera similar, a dosis de hasta 20 mg/kg, el compuesto 6 no indujo depresión respiratoria (véanse las Figs. 6 a 10).

10

[0611] **Valoración de la motilidad gástrica:** Se trataron animales con vehículo, el compuesto de referencia o el artículo de ensayo a través de sonda oral a un volumen de 10 mL/kg. A la hora después de la dosis, se trataron todos los animales con solución de alimentación a base de carbón vegetal (5% de carbón vegetal no activado en polvo en una solución de carboximetilcelulosa al 1% en agua) a un volumen de 10 mL/kg. A las dos horas post-dosis (una hora después de administrar el carbón vegetal), se sacrificaron los animales mediante inhalación de dióxido de carbono o una sobredosis de isoflurano y se identificó el tránsito del alimento a base de carbón vegetal. Se retiraron el estómago y el intestino delgado de manera cuidadosa y se colocó cada uno en una superficie absorbente empapada con solución salina. Se midió la distancia entre el píloro y la progresión más alejada del alimento de carbón vegetal y la misma se comparó con la distancia entre el píloro y la unión ileocecal. El tránsito del alimento a base de carbón vegetal se expresó como un porcentaje de la longitud recorrida del intestino delgado. Por ejemplo, el compuesto 11 indujo una inhibición dosis-dependiente de la motilidad gástrica.

20

Composiciones farmacéuticas

- 5 [0612] Debido a su actividad, los Compuestos de la invención son ventajosamente útiles en medicina humana y veterinaria. Como se ha descrito anteriormente, los Compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir una condición en un animal que lo necesita. Los Compuestos de la invención pueden ser administrados a cualquier animal que requiera modulación de los receptores opioides y/u ORL-1.
- 10 [0613] Cuando se administra a un animal, un Compuesto de la invención se puede administrar como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un Compuesto de la invención se puede administrar a través de cualquier vía apropiada, según determine el profesional médico. Los métodos de administración pueden incluir intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosal, rectal, por inhalación, o tópica (particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel). La aplicación puede ser o bien local o bien sistémica. En ciertas realizaciones, la administración dará como resultado la liberación de un Compuesto de la invención a la corriente sanguínea.
- 15 [0614] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, multi-particulados, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, cápsulas que contengan polvos, cápsulas que contengan multi-particulados, losanges, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, pulverizaciones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una de las realizaciones, la composición se presenta en forma de una cápsula (véase por ejemplo, la patente U.S. n.º 5.698.155). En *Remington's Pharmaceutical Science* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados.
- 20 [0615] Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable con vistas a proporcionar la forma correspondiente a una administración adecuada para el animal. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, un agente de suspensión, un solubilizante, un aglutinante, un desintegrante, un conservante, un agente colorante, un lubricante, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo los correspondientes de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El excipiente farmacéutico puede ser una solución salina, goma arábica, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una de las realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando un Compuesto de la invención se administra intravenosamente. Como excipientes líquidos también se pueden utilizar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen también almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilén glicol, agua, etanol y similares. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón de pH. En *Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association* (1986) se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación orales.
- 30 [0616] En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención se formulan para la administración oral. Un Compuesto de la invención para administración oral puede presentarse, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, gelcaps, caplets, losanges (*lozenges*), soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires. Cuando un Compuesto de la invención se incorpora en comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser obtenidos por técnicas de compresión, triturados de comprimidos, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento pelicular, multicompresión o multicapa.
- 35 [0617] Un Compuesto de la invención, administrado oralmente puede contener uno o más agentes adicionales tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, y estabilizantes, para proporcionar formas de dosificación farmacéuticamente palatables y estables. Las técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación oral sólidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman y Schwartz, eds., 2ª ed.) publicado por Marcel Dekker, Inc. Las técnicas y composiciones para elaborar comprimidos (por compresión y por moldeo), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras se describen también en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16ª ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980). Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas y no acuosas, y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno o más disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y similares, adecuados. En *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Lieberman, Rieger y Banker, editores) publicado por Marcel Dekker, Inc., se describen técnicas y composiciones para realizar formas de dosificación oral líquidas.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- 5 **[0618]** Cuando un Compuesto de la invención se formula para administración parenteral a través de una inyección (por ejemplo, infusión continua o inyección de bolo), la formulación puede estar en forma de una suspensión, solución, emulsión en un vehículo oleoso o acuoso, y dichas formulaciones pueden comprender además aditivos farmacéuticamente necesarios tales como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, y similares. Cuando un Compuesto de la invención se va a inyectar parenteralmente, el mismo puede estar, por ejemplo, en forma de una solución estéril isotónica. Un Compuesto de la invención también puede presentarse en forma de polvo para reconstitución como formulación inyectable.
- 10 **[0619]** En ciertas realizaciones, un Compuesto de la invención se formula en una composición farmacéutica para administración intravenosa. Típicamente, dichas composiciones comprenden tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un Compuesto de la invención para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien
- 15 mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando un Compuesto de la invención se deba administrar mediante infusión, el mismo se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando un Compuesto de la invención se administre mediante inyección, se puede proporcionar una
- 20 ampolla de agua estéril para la inyección o solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.
- [0620]** Cuando un Compuesto de la invención se vaya a administrar por inhalación, el mismo se puede formular en un aerosol seco o se puede formular en una solución acuosa o parcialmente acuosa.
- 25 **[0621]** En otra realización, un Compuesto de la invención se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase *Science* 249:1527-1533 (1990), de Langer; y *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 y 353-365 (1989), de Treat et al.).
- 30 **[0622]** En realizaciones específicas, un Compuesto de la invención se administra localmente. Esta opción se puede alcanzar, por ejemplo, mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en combinación con un apósito después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de sialastic, o fibras.
- 35 **[0623]** En ciertas realizaciones, un Compuesto de la invención se puede administrar en una forma de liberación inmediata. En otras realizaciones, un Compuesto de la invención se puede administrar en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a los resultados logrados por sus equivalentes de liberación no controlada o no sostenida. En una realización, una composición de liberación controlada o
- 40 sostenida comprende una cantidad mínima de un Compuesto de la invención para tratar o prevenir la Condición (o un síntoma de la misma) en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y un aumento del cumplimiento. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente al
- 45 tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del Compuesto de la invención, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.
- [0624]** Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de la invención, que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y que libere de
- 50 forma gradual y continua otras cantidades del Compuesto de la invención, para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del Compuesto de la invención en el cuerpo, el Compuesto de la invención, se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituya la cantidad de Compuesto de la invención, que esté siendo metabolizada y excretada desde el cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias condiciones, incluyendo
- 55 aunque sin carácter limitativo, cambios del pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.
- [0625]** Los medios de liberación controlada y de liberación sostenida para ser usados según la presente invención se pueden seleccionar de entre aquellos conocidos en la técnica. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin carácter
- 60 limitativo, los correspondientes descritos en las patentes U.S. n.º. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, multiparticulados, liposomas, microesferas, o una combinación de

los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Para su uso con los ingredientes activos de la invención, y teniendo en cuenta la presente exposición, se pueden seleccionar fácilmente formulaciones adecuadas de liberación controlada o sostenida conocidas en la técnica, incluyendo las correspondientes descritas en la presente. Véase también "Dental Applications" (págs. 115 a 138), de Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, *Applications and Evaluation*, eds. R.S. Langer y D.L. Wise, CRC Press (1984). Para su uso según la presente invención, se pueden seleccionar otros sistemas de liberación controlada o sostenida descritos en el estudio de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una de las realizaciones, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra de las realizaciones, se pueden usar materiales poliméricos (véase *Medical Application of Controlled Release* (Langer y Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen y Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem* 23:61 (1983); Levy *et al.*, *Science* 228:190 (1985); During *et al.*, *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Todavía en otra de las realizaciones, un sistema de liberación controlada o sostenida se puede situar en las proximidades de un objetivo de un Compuesto de la invención, por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro, o el tracto gastrointestinal, siendo necesaria de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica.

[0626] Cuando se encuentren en forma de comprimido o píldora, una composición farmacéutica de la invención se puede recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, los excipientes son de calidad farmacéutica.

[0627] Composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas individuales de dosificación unitaria adecuadas para administración oral tales como, aunque sin carácter limitativo, comprimidos, cápsulas, *gencaps*, y *caplets* que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

[0628] La cantidad del Compuesto de la invención que resulta eficaz para el tratamiento o la prevención de una condición se puede determinar a través de técnicas clínicas normalizadas. Adicionalmente, se pueden utilizar opcionalmente ensayos *in vitro* y/o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a utilizar dependerá también, por ejemplo, de la vía de administración, y del alcance de la Condición a tratar, y la misma se puede determinar según el criterio del profesional y/o de las circunstancias de cada animal. Se pueden producir variaciones en la dosificación dependiendo de factores típicos tales como, entre otros, el peso, la edad, el género y la condición física (por ejemplo, función hepática y renal) del animal que se esté tratando, la afección a tratar, la severidad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de cualquier efecto secundario deletéreo, y el compuesto en particular utilizado.

[0629] Las cantidades de dosificación efectivas adecuadas pueden estar en el intervalo desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 3.000 mg/kg de peso corporal del animal por día, aunque típicamente están entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2.500 mg/kg de peso corporal del animal por día o desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal del animal por día. En una realización, la cantidad de dosificación efectiva es de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del animal por día o menos. En otra realización, la cantidad de dosificación efectiva está en el intervalo desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del animal por día, de un Compuesto de la invención, en otra realización, de aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal por día, y en otra realización, de aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del animal por día.

[0630] La administración puede ser en forma de una dosis única o de una dosis dividida. En una realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 24 horas hasta que la condición remite. En otra realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 12 horas hasta que la condición remite. En otra realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 8 horas hasta que la condición remite. En otra realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 6h hasta que la condición remite. En otra realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 4h hasta que la condición remite. Las cantidades de dosificación efectivas descritas aquí se refieren a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un Compuesto de la invención, las cantidades de dosificación efectivas se corresponden con la cantidad total administrada.

- 5 **[0631]** Cuando una célula con capacidad de expresar el receptor ORL-1 se pone en contacto *in vitro* con un Compuesto de la invención, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función del receptor ORL-1 en una célula típicamente estará en el intervalo desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-4} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-5} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-6} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-9} mol/L de una solución o suspensión del compuesto en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de la invención será desde aproximadamente 0,01 μ L hasta aproximadamente 1mL. En otra realización, el volumen de solución o suspensión será de aproximadamente 200 μ L.
- 10 **[0632]** Cuando una célula con capacidad de expresar los receptores opioides μ se pone en contacto *in vitro* con un Compuesto de la invención, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides μ en una célula típicamente estará en el intervalo desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-4} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-5} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-6} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-9} mol/L de una solución o suspensión del Compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de la invención será desde aproximadamente 0,01 μ L hasta aproximadamente 1 mL. En otra realización, el volumen de solución o suspensión será de aproximadamente 200 μ L.
- 15 **[0633]** Cuando una célula con capacidad de expresar los receptores opioides δ se pone en contacto *in vitro* con un Compuesto de la invención, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides δ en una célula típicamente estará en el intervalo desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-4} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-5} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-6} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-9} mol/L de una solución o suspensión del Compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de la invención será desde aproximadamente 0,01 μ L hasta aproximadamente 1mL. En otra realización, el volumen de solución o suspensión será de aproximadamente 200 μ L.
- 20 **[0634]** Cuando una célula con capacidad de expresar los receptores opioides κ se pone en contacto *in vitro* con un Compuesto de la invención, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides κ en una célula típicamente estará en el intervalo desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-4} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-5} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-6} mol/L, o desde aproximadamente 10^{-12} mol/L hasta aproximadamente 10^{-9} mol/L de una solución o suspensión del Compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de la invención será desde aproximadamente 0,01 μ L hasta aproximadamente 1 mL. En otra realización, el volumen de solución o suspensión será de aproximadamente 200 μ L.
- 25 **[0635]** Los Compuestos de la invención pueden someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo* en relación con la actividad terapéutica o profiláctica antes del uso en humanos. Se pueden utilizar sistemas de modelos animales para demostrar la seguridad y eficacia. Ciertos Compuestos de la invención poseerán una ED₅₀ para tratar dolor inflamatorio en el intervalo desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg. Por ejemplo, el compuesto 11 resultó eficaz en un modelo de dolor inflamatorio según se describió anteriormente, con una ED₅₀ de aproximadamente 3,6 mg/kg. Ciertos Compuestos de la invención producirán analgesia y/o anti-hiperalgesia significativas con dosis que no inducen depresión respiratoria. Por ejemplo, con la dosis ED₅₀ anti-hiperalgésica, y con la dosis analgésica superior de 10 mg/kg, las mediciones de gases sanguíneos (tensión de oxígeno, saturación de oxígeno, tensión de dióxido de carbono, dióxido de carbono total y pH), a las 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración de fármaco, no fueron diferentes en ratas a las que se les administró el compuesto 11 en comparación con ratas a las que se les administró agua corriente. Por contraposición, la tensión de oxígeno, la saturación de oxígeno y el pH se ven significativamente disminuidos, mientras que el dióxido de carbono se ve significativamente aumentado, en muestras sanguíneas de ratas a las que se les dio dosis efectivas de opioides convencionales, tales como morfina.
- 30 **[0636]** De acuerdo con la invención, un Compuesto de la invención es útil para tratar o prevenir una Condición en un animal que lo necesita, cuando al animal se le administra conjuntamente una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico además de un Compuesto de la invención (es decir, un primer agente terapéutico). Una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico será conocida o determinable por un profesional médico a la vista de esta descripción y de los estudios clínicos publicados. En una realización de la invención, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un animal para el tratamiento de una condición (por ejemplo, dolor), la cantidad efectiva mínima del Compuesto de la invención (es decir, el primer agente terapéutico) será menor de lo que sería su cantidad efectiva mínima en circunstancias en las que el segundo agente terapéutico no se administrase. En esta realización, el Compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico pueden actuar de modo o bien aditivo o bien sinérgico para tratar o prevenir una condición. Alternativamente, el segundo agente terapéutico se puede utilizar para tratar o prevenir un trastorno que es diferente de la condición para la cual el primer agente terapéutico está siendo administrado, y
- 35
40
45
50
55
60

5 pudiendo ser o no dicho trastorno una condición según se ha definido en la presente anteriormente. En una realización, un Compuesto de la invención se administra de manera simultánea con un segundo agente terapéutico como una composición única que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto de la invención y una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto de la invención y una segunda composición que comprende una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico se administran simultáneamente. En otra realización, una cantidad efectiva de un Compuesto de la invención se administra antes de o posteriormente a la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de la invención se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el Compuesto de la invención ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una Condición.

10 **[0637]** El segundo agente terapéutico puede ser, aunque sin carácter limitativo, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un antiemético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir la UI, un agente para tratar o prevenir la ansiedad, un agente para tratar o prevenir un trastorno de memoria, un agente para tratar o prevenir la obesidad, un agente para tratar o prevenir el estreñimiento, un agente para tratar o prevenir la tos, un agente para tratar o prevenir la diarrea, un agente para tratar o prevenir la presión sanguínea alta, un agente para tratar o prevenir la epilepsia, un agente para tratar o prevenir la anorexia/caquexia, un agente para tratar o prevenir el abuso de drogas, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir la IBD, un agente para tratar o prevenir el IBS, un agente para tratar o prevenir un trastorno adictivo, un agente para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar o prevenir un ictus, un agente para tratar o prevenir una crisis, un agente para tratar o prevenir una condición prurítica, un agente para tratar o prevenir una psicosis, un agente para tratar o prevenir la corea de Huntington, un agente para tratar o prevenir el ALS, un agente para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, un agente para tratar o prevenir una migraña, un agente para tratar, prevenir o inhibir vómitos, un agente para tratar o prevenir la discinesia, un agente para tratar o prevenir la depresión, o cualquier mezcla de los mismos.

15 **[0638]** Entre los ejemplos de agonistas opioides útiles se incluyen, aunque sin carácter limitativo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables, o cualquier mezcla de los mismos.

20 **[0639]** En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables, o cualquier mezcla de los mismos.

25 **[0640]** Entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles se incluyen, aunque sin carácter limitativo, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofen, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflumico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados del para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); alcanonas, incluyendo nabumetona; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout* de Paul A. Insel, en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996); y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

- 5 **[0641]** En la patente US n.º 6.136.839 se describen ejemplos de inhibidores de Cox-II e inhibidores de 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores de Cox-II útiles se incluyen, aunque sin carácter limitativo, celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, rofecoxib, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 10 **[0642]** Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, aunque sin carácter limitativo, alpiroprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 15 **[0643]** Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, aunque sin carácter limitativo, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 20 **[0644]** Entre los ejemplos de bloqueantes útiles de los canales de Ca²⁺ se incluyen, aunque sin carácter limitativo, bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflacina, lomericina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 25 **[0645]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la UI se incluyen, aunque sin carácter limitativo, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, diciclomina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 30 **[0646]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad se incluyen, aunque sin carácter limitativo, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumaceniil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiazepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; propanediol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos.
- 35 **[0647]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la diarrea se incluyen, aunque sin carácter limitativo, difenoxilato, loperamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 40 **[0648]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia se incluyen, aunque sin carácter limitativo, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, GABA γ -vinílico, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 45 **[0649]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el abuso de drogas se incluyen, aunque sin carácter limitativo, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, clorhidrato de acetato de levometadil, antagonistas de la serotonina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 50 **[0650]** En la técnica se conocen ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antiéméticos, bloqueantes β adrenérgicos, antidepressivos y agentes anticancerígenos, y los mismos pueden ser seleccionados por aquellos expertos en la materia. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno de memoria, obesidad, estreñimiento, tos, presión sanguínea alta, anorexia/caquexia, una úlcera, IBD, IBS, trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un ictus, una crisis, una condición prurítica, psicosis, corea de Huntington, ALS, un trastorno cognitivo, una migraña, discinesia, depresión y/o tratar, prevenir o inhibir vómitos
- 55
- 60

incluyen los correspondientes que son conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por aquellos expertos en la materia.

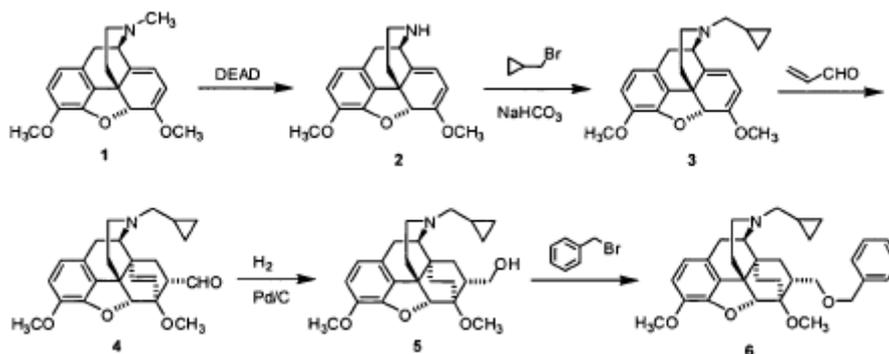
[0651] Una composición de la invención se prepara a través de un método que comprende mezclar un Compuesto de la invención (o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede lograr utilizando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o derivado) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el Compuesto de la invención (o sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) está presente en la composición en una cantidad efectiva.

Ejemplos

Ejemplo 1

(6) 22-ciclopropil-7 α -(benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína

[0652]



[0653] Una solución de tebaína (1) (15,0 g, 48,2 mmol, Noramco, Inc., Wilmington, DE) en ACN anhidro (94 mL) se calentó a temperatura de reflujo. Una solución de DEAD (7,95 mL, 50,5 mmol) en ACN anhidro (15 mL) se adicionó por goteo a lo largo de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 1,5 h. Se adicionó clorhidrato de piridina (9,6 g, 83 mmol) y se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente. El producto 2 se recolectó por filtración en varias porciones y se lavó con metanol (MeOH). Rendimiento: 6,97 g (43%).

[0654] Una mezcla del compuesto 2 (6,97 g, 20,9 mmol), NaHCO₃ (3,59 g, 42,7 mmol), y bromometil ciclopropano (2,5 mL, 26 mmol) en DMF anhidro (15 mL) se agitó a temperatura de reflujo durante 20 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía *flash* (gel de sílice, 10-80% acetato de etilo (EtOAc)/hexanos) para proporcionar el compuesto 3. Rendimiento: 5,63 g (77%).

[0655] Una suspensión del compuesto 3 (7,26 g, 20,7 mmol) en acroleína (15 mL, 228 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía *flash* (gel de sílice, 10-80% ETOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto 4. Rendimiento: 5,4 g (64%).

[0656] Una mezcla del compuesto 4 (5,4 g, 13,3 mmol) y Pd/C 5% (0,5 g) en EtOH (200 mL) se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ durante la noche. Los análisis MS y NMR mostraron la reducción del enlace doble, pero una pequeña reducción de la masa del aldehído. La hidrogenación se continuó durante cinco días más hasta que el análisis MS mostró principalmente la masa del alcohol 5. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía *flash* (gel de sílice, 10-80% ETOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto 5. Rendimiento: 2,92 g (53%).

[0657] Se adicionó NaH (60% suspensión en aceite mineral, 100 mg, 2,5 mmol) a una solución del compuesto 5 (206 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidra (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó bromuro de bencilo (0,12 mL, 1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y DCM (2 x 50 mL). Se lavaron los extractos con 20 mL tanto de agua como de salmuera. Después de secar en Na₂SO₄, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía *flash* (gel de sílice, 10-80% ETOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto 6 (22-ciclopropil-7 α -(benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína). Rendimiento: 114 mg (45%).

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 7,35-7,25 (m, 5H), 6,69 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,55-4,51 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 3H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,33-2,04 (m, 7H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 3H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 2H), 0,49-0,46 (m, 2H), 0,09-0,08 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 502,2 [M + H]⁺ (Calculado: 502,66).

- [0658]** De una manera similar, el compuesto 7 se preparó a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de propargilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 7 (22-ciclopropil-7 α -(propargiloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 10%.
- 5 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 8,76 (brs, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65-3,63 (m, 1H), 3,47-3,17 (m, 7H), 2,95-2,78 (m, 4H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,50-1,00 (m, 6H), 0,66-0,50 (m, 4H), 0,39-0,36 (m, 1H).
LC/MS, m/z = 450,2 [M + H] $^+$ (Calculado: 450,6).
- 10 **[0659]** De una manera similar, el compuesto 8 se preparó a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de alilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 8 (22-ciclopropil-7 α -(aliloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético (TFA) mediante purificación de la base libre a través de HPLC (0,1% TFA en metanol/agua). Rendimiento: 8%.
- 15 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 8,36 (brs, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,96-5,87 (m, 1H), 5,31-5,14 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,44-3,20 (m, 7H), 2,99-2,67 (m, 4H), 2,35-2,21 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,55-1,08 (m, 4H), 0,69-0,62 (m, 3H), 0,44-0,38 (m, 2H), LC/MS, m/z = 452,2 [M + H] $^+$ (Calculado: 452,6).
- 20 **[0660]** De una manera similar, el compuesto 101 se preparó a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de ciclohexilmetilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 101 (22-ciclopropil-7 α -(ciclohexil-metoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 20%.
- 25 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (brs, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,48-3,18 (m, 12H), 2,96-2,80 (m, 5H), 2,32-2,24 (M, 2H), 1,87-0,37 (m, 19H). LC/MS, m/z = 508,3 [M + H] $^+$ (Calculado: 507,3).
- 30 **[0661]** De una manera similar, el compuesto 102 se preparó a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de 4-clorobencilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 102 (22-ciclopropil-7 α -(4-clorobenciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético (TFA) mediante purificación de la base libre a través de HPLC (0,1% TFA en metanol/agua). Rendimiento: 58%.
- 35 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 8,38 (brs, 1H), 7,37 (q, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,56-4,46 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,16 (m, 7H), 2,99-2,26 (m, 7H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,57-1,08 (m, 5H), 0,67-0,37 (m, 5H).
LC/MS, m/z = 536,2 [M + H] $^+$ (Calculado: 535,24).
- 40 **[0662]** De una manera similar, el compuesto 105 se preparó a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de 3,4-diclorobencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 105 (22-ciclopropil-7 α -((3,4-dicloro)-benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético (TFA) mediante purificación de la base libre a través de HPLC (0,1% TFA en metanol/agua). Rendimiento: 25%.
- 45 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 8,40 (brs, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,90-6,86 (d, 1H), 6,70-6,67 (d, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,58-4,48 (M, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,19 (m, 8H), 3,00-2,65 (m, 4H), 2,50-2,21 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,58-1,00 (m, 5H), 0,68-0,62 (M, 3H), 0,44-0,38 (m, 2H).
LC/MS, m/z = 570,0 [M + H] $^+$ (Calculado: 569,0).
- 50 **[0663]** De una manera similar, se preparó el compuesto 106 a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de 4-trifluorometil bencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 106 (22-ciclopropil-7 α -((4-trifluorometil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 56%.
- 55 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,15 (brs, 1H), 7,66 (q, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,68-4,57 (m, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,43-3,30 (m, 1H), 3,30-2,75 (m, 7H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,58-1,08 (m, 6H), 0,90-0,80 (m, 1H), 0,72-0,52 (m, 4H), 0,43-0,32 (m, 1H). LC/MS, m/z = 570,1 [M + H] $^+$ (Calculado: 569,0).
- 60 **[0664]** De una manera similar, se preparó el compuesto 107 a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de 3-metilbencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 107 (22-ciclopropil-7 α -((3-metil)-benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 35%.
- $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,00 (brs, 1H), 7,27-7,05 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,05-2,70 (m, 2H), 2,45-2,20 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,57-1,05 (m, 7H), 0,74-0,50 (m, 4H), 0,44-0,32 (m, 1H).
LC/MS, m/z = 516,1 [M + H] $^+$ (Calculado: 515,0).
- [0665]** De una manera similar, se preparó el compuesto 108 a partir del compuesto 5 utilizando 2-bromometilnaftaleno (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 108 (22-ciclopropil-7 α -(naftalen-2-ilmetoximetil)-

6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 28%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,01 (brs, 1H), 7,95-7,85 (m, 4H), 7,55-7,45 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,78-4,64 (m, 3H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,50 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,10-2,75 (m, 4H), 2,50-2,25 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,65-1,05 (m, 7H), 0,70-0,55 (m, 4H), 0,40-0,35 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 552,1 [M + H]⁺ (Calculado: 551,0).

[0666] De una manera similar, se preparó el compuesto 109 a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de 4-tert-butilbencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 109 (22-ciclopropil-7α-((4-tert-butil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 51%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,15 (brs, 1H), 7,40-7,25 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,44 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,20-2,90 (m, 3H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,58-1,05 (m, 6H), 1,27 (s, 9H), 0,72-0,52 (m, 4H), 0,44-0,34 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 558,2 [M + H]⁺ (Calculado: 557,0).

[0667] De una manera similar, se preparó el compuesto 110 a partir del compuesto 5 utilizando 1-fenil-3-bromopropeno (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 110 (22-ciclopropil-7α-(1-fenil-3-bromopropeno)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 27%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,15 (brs, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,72-6,60 (m, 2H), 6,45-6,34 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,52-5,42 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,25-2,90 (m, 3H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,60-1,05 (m, 7H), 0,70-0,52 (m, 4H), 0,43-0,33 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 528,1 [M + H]⁺ (Calculado: 527,0).

[0668] De una manera similar, se preparó el compuesto 111 a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de 2-metilbencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 111 (22-ciclopropil-7α-((2-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 43%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,01 (brs, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67-3,45 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 4H), 3,08-2,70 (m, 4H), 2,42-2,20 (m, 5H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,56-1,05 (m, 7H), 0,74-0,50 (m, 4H), 0,47-0,32 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 516,3 [M + H]⁺ (Calculado: 515,0).

[0669] De una manera similar, se preparó el compuesto 112 a partir del compuesto 5 utilizando 1-bromometilnaftaleno (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 112 (22-ciclopropil-7α-(1-bromometilnaftaleno)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 41%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,95 (brs, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02-7,85 (m, 2H), 7,65-7,42 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 1H), 3,04-2,72 (m, 4H), 2,45-2,22 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,56-1,00 (m, 4H), 0,90-0,45 (m, 4H), 0,44-0,32 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 552,3 [M + H]⁺ (Calculado: 551,0).

[0670] De una manera similar, se preparó el compuesto 113 a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de ciclobutilmetilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El Compuesto 113 (22-ciclopropil-7α-(ciclobutilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 11%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,02 (brs, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,07 (m, 8H), 3,02-2,68 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,05-1,65 (m, 9H), 1,55-1,00 (m, 6H), 0,75-0,47 (m, 4H), 0,44-0,32 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 480,3 [M + H]⁺ (Calculado: 479,0).

[0671] De una manera similar, se preparó el compuesto 114 a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de 3-trifluorometoxibencilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 114 (17-ciclopropilmetil-7α-(3-trifluorometoxi)benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-6α,14α-etano-morfinano) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 24%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,85 (brs, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,51-4,59 (m, 2H), 3,88-3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,251(s, 3H), 3,13-3,21 (m, 1H), 2,78-3,02 (m, 4H), 2,32-2,49 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 1H), 1,14-1,55 (m, 6H), 0,54-0,67 (m, 4H), 0,37-0,41 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 586,2 [M + H]⁺ (Calculado: 585,3).

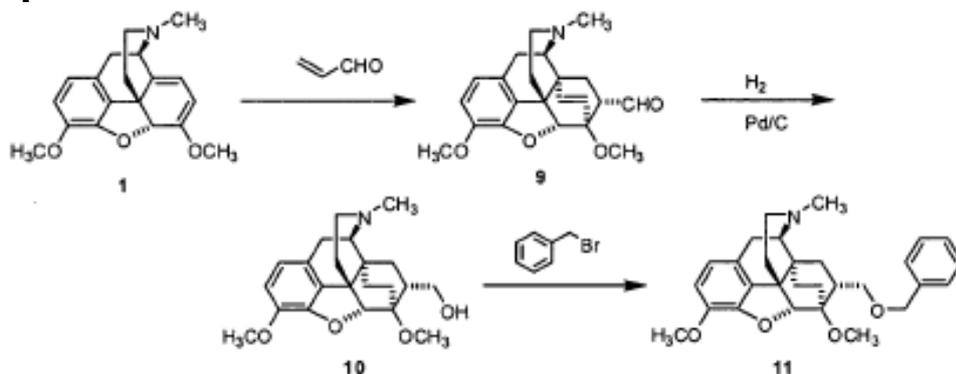
[0672] De una manera similar, se preparó el compuesto 115 a partir del compuesto 5 utilizando bromuro de piridin-3-ilmetilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 115 (17-ciclopropilmetil-7 α -(piridin-3-ilmetoxi)metil-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-6 α ,14 α -etano-morfina) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 22%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,41 (brs, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,65-4,75 (m, 3H), 3,88-3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 3H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13-3,21 (m, 2H), 2,78-3,02 (m, 2H), 2,32-2,49 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 1H), 1,14-1,55 (m, 5H), 0,54-0,67 (m, 4H), 0,37-0,41 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 503,3 [M + H]⁺ (Calculado: 502,3).

10 Ejemplo 2

(11) 7 α -(benciloximetil)-6-14-endo-etanotetrahidrotebaína

[0673]



15

[0674] De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, tebaína, 1, se hizo reaccionar con acroleína seguido de una reducción y formación del bencil éter para proporcionar el compuesto 11 (7 α -(benciloximetil)-6-14-endo-etanotetrahidrotebaína).

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 7,40-7,25 (m, 5H), 6,71 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,35-2,04 (m, 7H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 3H), 1,13-1,05 (m, 1H), 0,78-0,72 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 462,3 [M + H]⁺ (Calculado: 462,6).

20

[0675] De una manera similar, se preparó el compuesto 12 (7 α -(propargiloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de propargilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 6,75 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,40-2,10 (m, 7H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 3H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,80-0,65 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 410 [M + H]⁺ (Calculado: 410,5).

30

[0676] De una manera similar, se preparó el compuesto 13 (7 α -(aliloximetil)-6-14-endo-etanotetrahidrotebaína) a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de alilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 6,75 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,98-5,83 (m, 1H), 5,40-5,13 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,40-2,05 (m, 7H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,53-1,33 (m, 3H), 1,21-1,10 (m, 1H), 0,83-0,67 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 412 [M + H]⁺ (Calculado: 412,5).

35

[0677] De una manera similar, se preparó el compuesto 201 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de ciclohexilmetilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 201 (7 α -(ciclohexilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 29%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,96 (brs, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,45-3,17 (m, 12 H), 2,85-2,75 (m, 5H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,85-0,56 (m, 15H). LC/MS, *m/z* = 468,3 [M + H]⁺ (Calculado: 467,3).

45

[0678] De una manera similar, se preparó el compuesto 204 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 4-trifluorometil bencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 204 (7 α -(4-trifluorometil)benciloxi-metil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 45%.

50

$^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,27 (brs, 1H), 7,65 (q, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,67-4,56 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,30 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,97-2,74 (m, 6H), 2,50-2,21 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,44-1,35 (m, 1H), 1,24-1,10 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 1H).

5 **[0679]** LC/MS, $m/z = 530,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 529,0). De una manera similar, se preparó el compuesto 205 a partir del compuesto 10 utilizando 2-bromometilnaftaleno (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 205 (7 α -((2-naftil)metoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 15%.

10 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,37 (brs, 1H), 7,93-7,89 (m, 4H), 7,53-7,49 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,69-4,63 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,50 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,02-2,74 (m, 6H), 2,50-2,20 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,22-1,06 (m, 2H), 0,69-0,50 (m, 1H).
LC/MS, $m/z = 512,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 511,0).

15 **[0680]** De una manera similar, se preparó el compuesto 206 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 3,4-diclorobencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 206 (7 α -((3,4-dicloro)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 25%.

20 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,20 (brs, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,00-2,57 (m, 6H), 2,50-2,22 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H), 1,23-1,10 (m, 2H), 0,65-0,55 (m, 1H).
LC/MS, $m/z = 530,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 529,0).

25 **[0681]** De una manera similar, se preparó el compuesto 207 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 3-metilbencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 207 (7 α -((3-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 56%.

30 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,20 (brs, 1H), 7,24-7,08 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,50-3,25 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,91-2,73 (m, 6H), 2,45-2,17 (m, 5H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,25-1,05 (m, 2H), 0,67-0,55 (m, 1H). LC/MS, $m/z = 476,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 475,0).

35 **[0682]** De una manera similar, se preparó el compuesto 208 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 4-tert-butilbencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 208 (7 α -((4-tert-butil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 60%.

40 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,29 (brs, 1H), 7,31 (q, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,62-3,35 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 7H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,60-1,00 (m, 3H), 1,27 (s, 9H), 0,64-0,55 (m, 1H).
LC/MS, $m/z = 518,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 517,0).

45 **[0683]** De una manera similar, se preparó el compuesto 209 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de *trans*-cinamilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 209 (7 α -((*trans*-3-fenilprop-2-enil)oximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 68%.

50 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,28 (brs, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,38-7,21 (m, 3H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,71-6,60 (m, 2H), 6,43-6,32 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,28 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,20-3,06 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 6H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,57-1,03 (m, 4H), 0,69-0,52 (m, 1H).
LC/MS, $m/z = 488,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 487,0).

55 **[0684]** De una manera similar, se preparó el compuesto 210 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 2-metilbencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 210 (7 α -((2-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético (TFA) mediante purificación de la base libre a través de HPLC (0,1% TFA en metanol/agua). Rendimiento: 23%.

$^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 8,68 (brs, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,54-3,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,95-2,53 (m, 5H), 2,42-2,15 (m, 6H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,57-1,33 (m, 2H), 1,25-1,05 (m, 2H), 0,70-0,50 (m, 1H).
LC/MS, $m/z = 476,3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 475,0).

60 **[0685]** De una manera similar, se preparó el compuesto 211 a partir del compuesto 10 utilizando bromhidrato de 4-bromometilpiridina (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 211 (7 α -((4-piridilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético (TFA) mediante purificación de la base libre a través de HPLC (0,1% TFA en metanol/agua). Rendimiento: 35%.

- ¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,87 (brs, 1H), 8,75 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,79-4,66 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,54 (m, 3H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,97-2,64 (m, 6H), 2,55-2,15 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,63-1,06 (m, 4H), 0,70-0,55 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 463,1 [M + H]⁺ (Calculado: 462,0).
- 5 **[0686]** De una manera similar, se preparó el compuesto 212 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 212 (7α-((4-trifluorometoxi)-benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 41%.
- 10 ¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,23 (brs, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60-4,45 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,46 (m, 3H), 3,45-3,25 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 6H), 2,42-2,18 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,60-1,05 (m, 4H), 0,68-0,54 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 546,1 [M + H]⁺ (Calculado: 545,0).
- 15 **[0687]** De una manera similar, se preparó el compuesto 213 a partir del compuesto 10 utilizando 1-bromometilnaftaleno (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 213 (7α-((naftalen-1-ilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 38%.
- 20 ¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,23 (brs, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,98-7,85 (m, 2H), 7,64-7,45 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75-3,55 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,94-2,73 (m, 6H), 2,44-2,15 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,63-1,05 (m, 5H), 0,68-0,50 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 512,3 [M + H]⁺ (Calculado: 511,0).
- 25 **[0688]** De una manera similar, se preparó el compuesto 214 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de ciclobutilmetilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 214 (7α-(ciclobutilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 13%.
- 30 ¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,27 (brs, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,55-3,30 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 6H), 2,33-2,13 (m, 2H), 2,03-1,65 (m, 7H), 1,54-0,80 (m, 6H), 0,68-0,52 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 440,3 [M + H]⁺ (Calculado: 439,0).
- [0689]** De una manera similar, se preparó el compuesto 215 a partir del compuesto 10 utilizando 3-metoxibromuro de bencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 215 (7α-(3-metoxi)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 36%.
- 35 ¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,90 (brs, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,95-6,82 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,30 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,94-2,70 (m, 6H), 2,44-2,15 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,25-1,05 (m, 1H), 0,68-0,55 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 492,3 [M + H]⁺ (Calculado: 491,0).
- 40 **[0690]** De una manera similar, se preparó el compuesto 216 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 4-metilbencilo (Aldrich) en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 216 (7α-(4-metilbenciloximetil)-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-17-metil-6α,14α-etano-morfinano) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 37%.
- 45 ¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,01 (brs, 1H), 7,17-7,22 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,41-4,5 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,11-3,12 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 6H), 2,23-2,33 (m, 5H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 1H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,09-1,23 (m, 2H), 0,59-0,64 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 476,3 [M + H]⁺ (Calculado: 475,6).
- 50 **[0691]** De una manera similar, se preparó el compuesto 217 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de difenilmetilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 217 (7α-(difenilmetiloximetil)-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-17-metil-6α,14α-etano-morfinano) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 5.1%.
- 55 ¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,03 (brs, 1H), 7,66-7,68 (m, 4H), 7,43-7,47 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51-4,56 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,71 (m, 2H), 3,41-3,55 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,11-3,14 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 4H), 2,18-2,39 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,54-1,61 (m, 1H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,07-1,18 (m, 2H), 0,55-0,61 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 538,2 [M + H]⁺ (Calculado: 537,3).
- 60 **[0692]** De una manera similar, se preparó el compuesto 216 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 4-metilbencilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 216 (7α-(4-metilbenciloximetil)-3,6-dimetoxi-4,5α-epoxi-17-metil-6α,14α-etano-morfinano) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 37%.

$^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,01 (brs, 1H), 7,17-7,22 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,41-4,5 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,11-3,12 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 6H), 2,23-2,33 (m, 5H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 1H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,09-1,23 (m, 2H), 0,59-0,64 (m, 1H).
LC/MS, $m/z = 476,3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 475,6).

5

[0693] De una manera similar, se preparó el compuesto 219 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de 4-bromobencilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 219 (7 α -(4-bromo)enciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-17-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 93%.

10 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,09 (brs, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,44-4,53 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,35-3,51 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,11-3,14 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 5H), 2,26-2,37 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 1H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,07-1,18 (m, 2H), 0,55-0,61 (m, 1H).
LC/MS, $m/z = 540,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 539,2).

15 **[0694]** De una manera similar, se preparó el compuesto 220 a partir del compuesto 10 utilizando bromuro de ciclooctilmetilo en lugar de bromuro de bencilo en la etapa final. El compuesto 220 (7 α -(ciclooctilmetil)-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-17-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter.

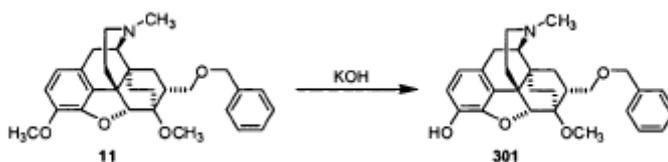
20 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 8,95 (brs, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,11-3,18 (m, 3H), 2,74-2,85 (m, 5H), 2,26-2,29 (m, 2H), 1,11-1,85 (m, 13H), 0,6-0,85 (m, 2H).
LC/MS, $m/z = 468,3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 467,6).

Ejemplo 3

25

(301) 7 α -(enciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidromorfina

[0695]



30 **[0696]** Se disolvió hidróxido de potasio (400 mg, 7,1 mmol) en etilenglicol (4,0 mL) a 70°C. Se adicionó el compuesto 11 (200 mg) y se irradió la suspensión resultante con microondas a 210°C durante 4 horas (90% de conversión mediante análisis MS). Se detuvo (*quenched*) la reacción con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo (3x50 mL). El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna *flash* eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (0-10%) en gel de sílice para proporcionar 113 mg (59%) de la base libre. El compuesto 301 (7 α -(enciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidromorfina) se convirtió entonces en su sal HCl tratándolo una solución de diclorometano del producto con HCl 1M en éter.

35 $^1\text{H NMR}$: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,29 (s, 1H), 8,89 (brs, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 6,68 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,95-2,65 (m, 6H), 2,45-2,15 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,25-1,05 (m, 2H), 0,70-0,55 (m, 1H).
LC/MS, $m/z = 448,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado: 447,0).

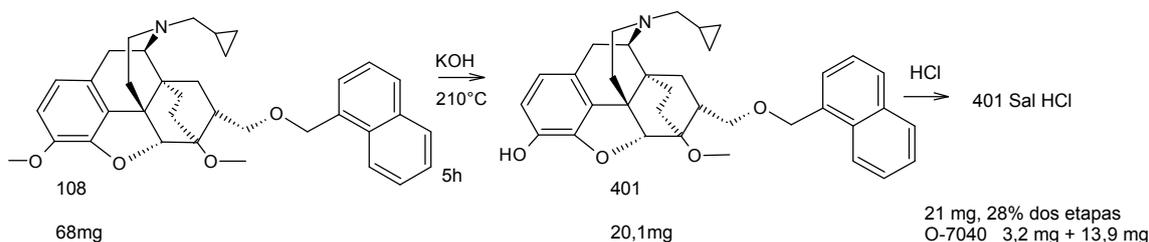
40

Ejemplo 4

45 (401) 7 α -(1-naftilmetiloximetil)-17-ciclopropil-metil-6-metoxi-4,5 α -epoxi-6 α ,14 α -etano-morfinano

[0697]

50



55

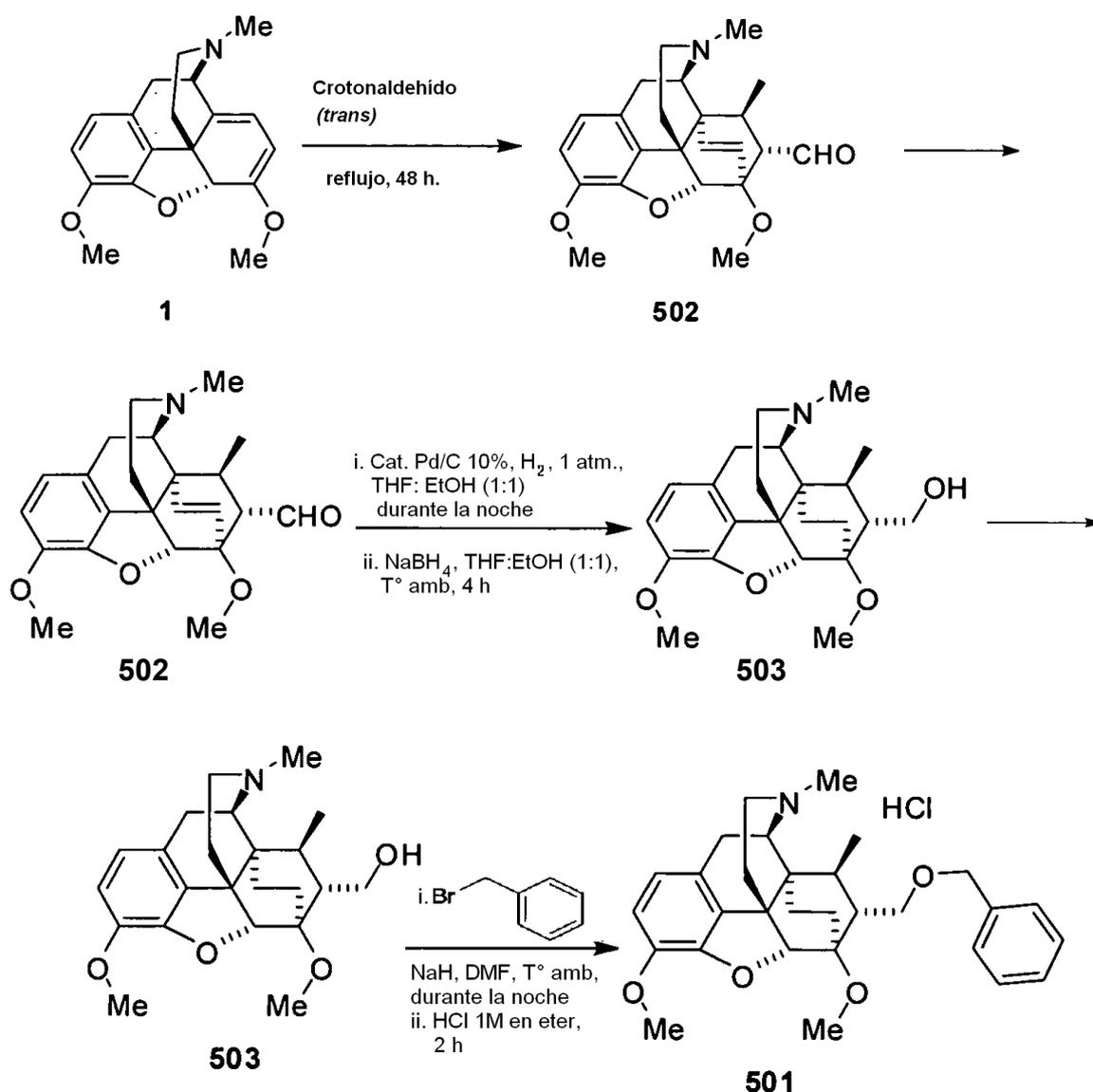
[0698] De una manera similar, se preparó el compuesto 401 mediante O-desmetilación del compuesto 112. El compuesto 401 (7 α -(1-naftilmetiloximetil)-17-ciclopropil-metil-6-metoxi-4,5 α -epoxi-6 α ,14 α -etano-morfino) se obtuvo como la sal HCl mediante tratamiento de la base libre con HCl en éter. Rendimiento: 28%.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,30 (brs, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88-7,96 (dd, 2H), 7,48-7,58 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,50-3,83 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,11-3,23 (m, 1H), 2,75-2,89 (m, 4H), 2,24-2,39 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,06-1,23 (m, 4H), 0,37-0,67 (m, 5H).
LC/MS, m/z = 538,3 [M + H]⁺ (Calculado: 537,7).

10 Ejemplo 5

(501) (7 α -benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-8 β -metil-17-n-metil-6 α ,14 α -etano-morfino)

[0699]



[0700] Una suspensión de tebaína 1 (622 mg, 2,0 mmol) en crotonaldehído (5 mL) se calentó a reflujo (volviéndose una solución transparente) durante 48 h (verificación por MS y TLC). La monitorización de la reacción mediante TLC resultó complicada debido a la polimerización del crotonaldehído. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de HCl 1N (3x20 mL). Se basificó la capa acuosa ácida combinada con solución de NaOH 10% acuosa, la misma se extrajo con cloroformo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó dos

veces mediante cromatografía *flash* (ISCO) eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano de 0-10% seguido por varias titulaciones con diclorometano/hexanos para entregar la mezcla de dos diastereómeros (105 mg). La posterior purificación mediante cromatografía *flash* con elución lenta por medio de metanol 1,5% en diclorometano proporcionó una fracción pura del isómero principal 502 (70 mg, denominado como el isómero *trans*).

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 10,04 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,41 (dd, $J = 9,1, 0,8$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,81 (s., 3H), 3,63 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 6H), 2,29 (dd, $J = 6,1, 0,8$ Hz, 1H), 0,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); APCI $[\text{M}+\text{H}] = 382$.

10 **[0701]** Una solución de 502 (65 mg, 0,17 mmol) en THF:EtOH (1:1) se purgó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Se adicionó paladio en carbón (10%, 20 mg) y la suspensión resultante se evacuó y se sometió a una corriente de hidrógeno. Se dejó en agitación la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se evacuó y se sometió a una corriente de nitrógeno y se filtró a través de Celite®. Se trató el filtrado con NaBH_4 (37 mg, 1,4 mmol) a temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se detuvo (*quenched*) con solución de NH_4Cl 25% acuosa, se extrajo con cloroformo (3x50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar un crudo 503 en forma de un sólido blanco. Se usó sin ninguna purificación posterior. APCI $[\text{M}+\text{H}] = 386$.

20 **[0702]** Se adicionó hidruro de sodio (19 mg, 0,46 mmol) a una solución de 503 en DMF (anhidra, 4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó en agitación la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se adicionó bromuro de bencilo (110 μL , 0,92 mmol). Se dejó en agitación la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo (*quenched*) con solución de NaHCO_3 saturada acuosa, se extrajo con cloroformo, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía *flash* (ISCO) eluyendo con gradiente de 20-100% acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título como una base libre (23 mg). El compuesto 501 (7 α -benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-8 β -metil-17-n-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano) se convirtió entonces en su sal HCl tratando una solución en diclorometano del producto con HCl 1M en éter. La sal HCl con un 100% de pureza por HPLC se aisló como un sólido blanco.

25 $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,88 (br s, 1H), 7,44-7,26 (m, 5H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,54 (m., 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 6H), 2,56 (m, 1H), 1,67-1,23 (m, 4H), 1,19-1,06 (m, 4H); APCI $[\text{M}+\text{H}] = 476$; HPLC (Agua/Acetonitrilo con 0,1% HCO_2H) $R_T = 8,91$ min.

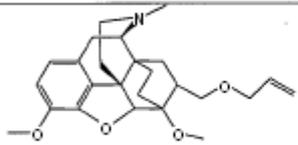
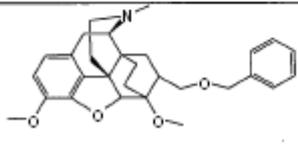
Ejemplo 6

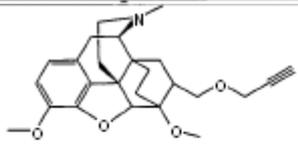
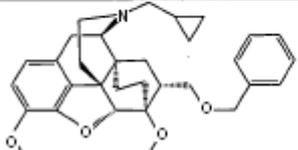
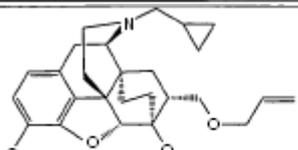
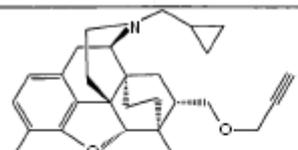
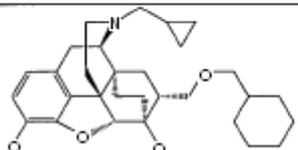
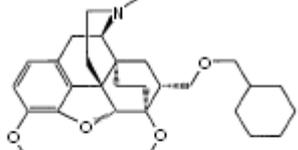
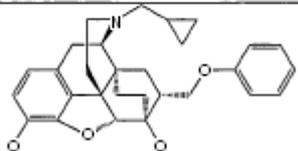
35 **[0703]** Las siguientes Tablas proporcionan resultados acerca de la eficacia de unión y la respuesta de la actividad de Compuestos de la invención ejemplificados en los receptores ORL-1, y opioides μ , δ y κ .

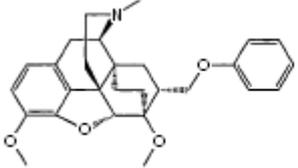
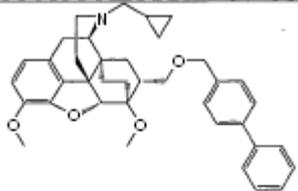
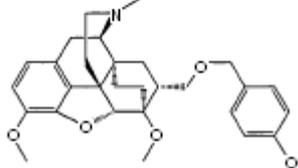
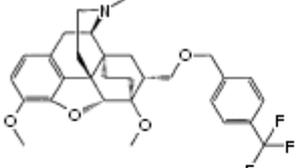
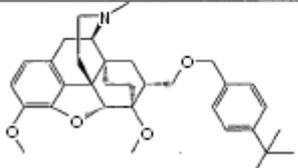
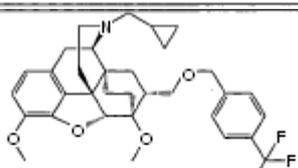
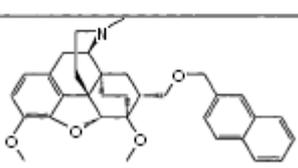
[0704] En la TABLA 6, se determinó la afinidad de unión de ciertos Compuestos de la invención a los receptores ORL-1, y opioides μ , δ y κ tal como se ha descrito anteriormente.

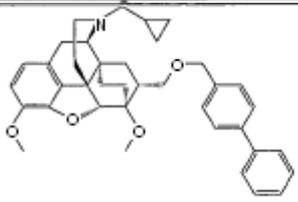
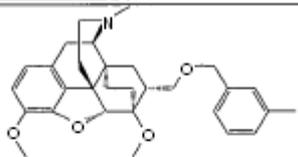
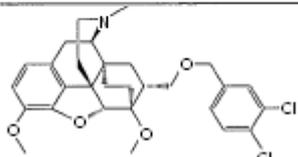
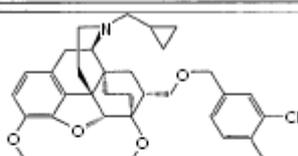
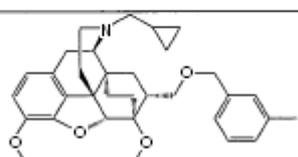
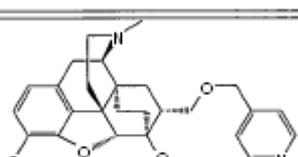
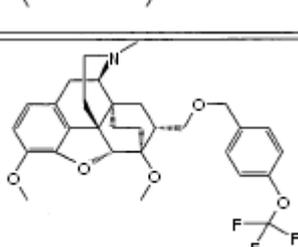
40 **[0705]** En la TABLA 7, se determinó la respuesta de la actividad de ciertos Compuestos de la invención a los receptores ORL-1, y opioides μ , δ y κ tal como se ha descrito anteriormente para ensayos funcionales.

TABLA 6: Afinidad de Unión de Compuestos Análogos de Buprenorfina

Ref. No.	Compuesto	K_i (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			μ	κ	δ
13		inactivo	59	6,5	1264
11		569	1,12	0,17	58

Ref. No.	Compuesto	K _i (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			μ	κ	δ
12		inactivo	42	5,9	1043
6		532	2,0	0,12	9,2
8		inactivo	36	0,43	127
7		Inactivo	43	1,3	221
101		1165,91	1,60	0,15	25,58
201		1034.67	0,69	0,05	89,96
103		9605,70	14,44	0,15	89,26

Ref. No.	Compuesto	K _i (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			μ	κ	δ
202		2571,83	16,19	2,95	306,06
104		> 20 μM	1,91	25,78	1752,98
203		1116,98	1,47	0,12	164,67
204		13803,96	4,38	0,35	241,20
208		4555,05	12,13	2,70	355,34
106		3957,55	2,20	0,40	96,35
205		> 20 μM	22,53	2,60	324,75

Ref. No.	Compuesto	K _i (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			μ	κ	δ
104		> 20 μM	1,91	25,78	1752,98
207		1602,42	2,58	0,05	23,97
206		1295,55	1,22	0,04	36,08
105		823,29	1,00	0,23	21,06
107			1,20	0,15	
211			162,95	2,30	
212			4,40	5,71	

Ref. No.	Compuesto	K _i (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			μ	κ	δ
108			1,87	0,74	
109			3,58	7,99	
110			4,35	0,53	
213			0,59	0,08	
214			29,57	0,15	
215			6,37	0,21	

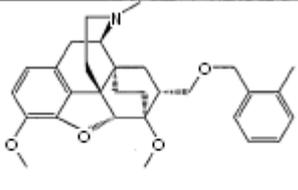
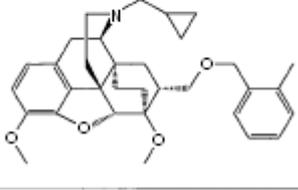
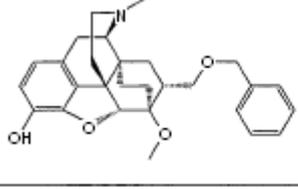
Ref. No.	Compuesto	K _i (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			μ	κ	δ
210			1,76	0,10	
111			1,55	0,07	
301					

TABLA 7: Respuesta de Actividad de Compuestos Análogos de Buprenorfina

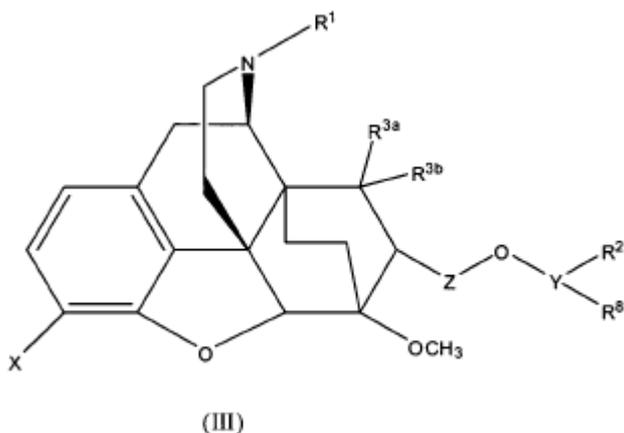
Nº Ref	GTP γ S (EC ₅₀ : nM, E _{max} : %)							
	ORL1		Receptor Opiode					
			μ		κ		δ	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
13	nt	nt	946	65	197	62	nt	nt
11	6239	46	28	102	4,7	92	78	113
12	nt	nt	680	55	194	66	1574	82
6	2721	42	14,6	27	0,18	117	7,2	69
8	nt	nt	1493	23	21	107	242	67
7	nt	nt	3714	19	62	98	455	66
101	nt	nt	8,97	28,67	0,24	97,33	46,52	79
201	nt	nt	21,22	92,33	0,61	87,67	46,32	83
103	nt	nt	>20 μ M	3,00	11,94	88,25	199,44	73
202	nt	nt	246,81	86,67	442,42	75,67	603,26	81
104	nt	nt	>20 μ M	1,00	141,39	21,00		
203	nt	nt	24,98	77,33	1,53	42,50	1.051,02	53
204	nt	nt	46,36	53,67	132,65	58,00	445,19	43
208	nt	nt	115,39	17,67	473,24	39,00	1.006,86	37
106	nt	nt	>20 μ M	-1,67	51,84	38,50	>20 μ M	8
202	nt	nt	246,81	86,67	442,42	75,67	603,26	81
207	nt	nt	57,10	82,67	51,12	75,00	148,44	77
206	nt	nt	38,52	74,00	34,67	73,50	283,12	66
105	3.607,36	23,67	>20 μ M	-1,00	5,27	69,50	111,52	46
107			17,37	31	2,32	81		
211			1.617,53	65	221,69	79		
212			49,59	40	166,74	46		
108			>20 μ M	0	35,14	68		
109			>20 μ M	0	193,67	36		
110			>20 μ M	0	102,84	63		
213			20,04	107	39,12	100		
214			343,97	104	49,32	92		
215			60,27	105	50,03	98		
210			16,15	104	9,58	98		
111			10,51	53	1,28	88		

"nt" = no probado

5 [0706] Otras realizaciones de la invención se pondrán de manifiesto para aquellos expertos en la materia a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención dadas a conocer en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solo como ejemplificativos, indicándose el verdadero alcance de la invención por medio de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula III:



en el que

R^1 se selecciona de -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, (cicloalquenoil(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C_1-C_6)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros) y -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R^2 y R^8 son cada uno de manera independiente hidrógeno, -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -(cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquilo(C_1-C_6), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C_1-C_6)-, -sistema de anillo bicíclico(7 a 12 miembros), -arilo bicíclico (7 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C_1-C_6), halo-alquil(C_1-C_6)-, -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de manera independiente cada uno de ellos de hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo), o juntos forman (=O);

R^4 se selecciona de -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), -C(halo)₃, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), (cicloalquil(C_3-C_8))-alquil(C_1-C_6)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);

R^7 se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, y (cicloalquenoil(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-;

X se selecciona de alcoxi(C_1-C_6) y OH;

Z es -CH₂-;

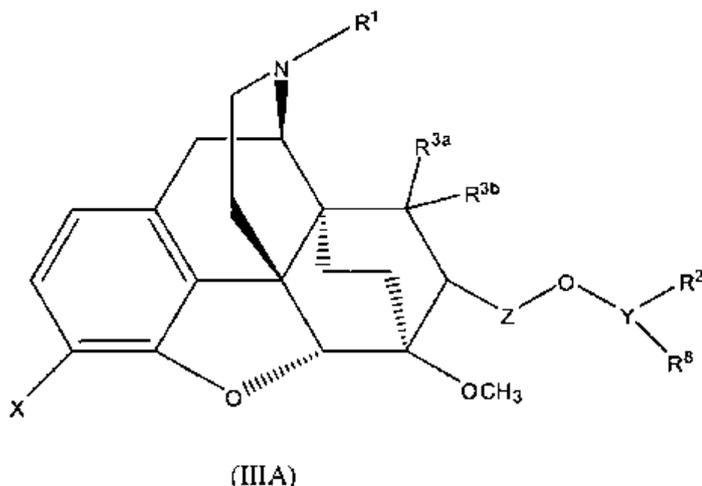
Y es (CH₂)_n-CH o un enlace directo, con la condición de que cuando Y es un enlace directo entonces R⁸ está ausente;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
y en donde

al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -fenilalquilo(C₁-C₆), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷.

2. Compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (IIIA):



en el que

R¹ se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros) y -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico(5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R² y R⁸ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -(cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquilo(C₁-C₆), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -sistema de anillo bicíclico(7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(7 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de manera independiente cada uno de ellos de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo), o juntos forman (=O);

R⁴ se selecciona de -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -C(halo)₃, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), (cicloalquil(C₃-C₈))-alquil(C₁-C₆)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);

R⁷ se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, y (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-;

X se selecciona de alcoxi(C₁-C₆) y OH;

Z es $-\text{CH}_2-$;

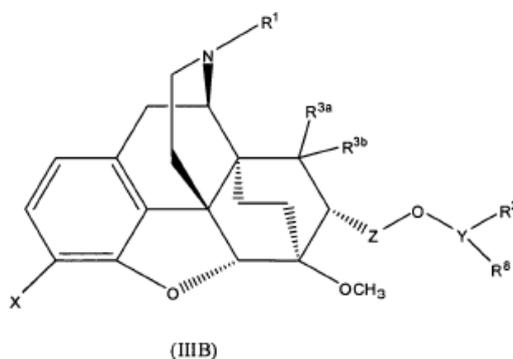
Y es $(\text{CH}_2)_n-\text{CH}$ o un enlace directo, con la condición de que cuando Y es un enlace directo entonces R^8 está ausente;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
y en donde

al menos uno de R^2 o R^8 es -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -fenilalquilo(C_1-C_6), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C_1-C_6)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, -alquilo(C_1-C_6), halo-alquil(C_1-C_6)-, -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, fenilo, bencilo, NH_2 , $-\text{NH}$ -alquilo(C_1-C_6), CN, SH, OR^4 , CONR^5R^6 y COOR^7 .

3. Compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (IIIB):



en el que

R^1 se selecciona de -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, (cicloalqueno(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C_1-C_6)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros) y -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, NH_2 , $-\text{NH}$ -alquilo(C_1-C_6), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R^2 y R^8 son cada uno de manera independiente hidrógeno, -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -(cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquilo(C_1-C_6), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C_1-C_6)-, -sistema de anillo bicíclico(7 a 12 miembros), -arilo bicíclico (7 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, -alquilo(C_1-C_6), halo-alquil(C_1-C_6)-, -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, fenilo, bencilo, NH_2 , $-\text{NH}$ -alquilo(C_1-C_6), CN, SH, OR^4 , CONR^5R^6 y COOR^7 ;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de manera independiente cada uno de ellos de hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, y $-\text{CH}_2(\text{halo})$, o juntos forman (=O);

R^4 se selecciona de -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), $-\text{C}(\text{halo})_3$, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), (cicloalquil(C_3-C_8))-alquil(C_1-C_6)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);

R^7 se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, y (cicloalqueno(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-;

X se selecciona de alcoxi(C₁-C₆) y OH;

Z es -CH₂-;

Y es (CH₂)_n-CH o un enlace directo, con la condición de que cuando Y es un enlace directo entonces R⁸ está ausente;

5 n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
y en donde

10 al menos uno de R² o R⁸ es -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -fenilalquilo(C₁-C₆), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)-, -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está
15 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es

20 (i) -alquilo(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo, y preferentemente R¹ se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, o isopropilo, y preferentemente metilo, cada uno de los cuales está
25 opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico(5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

30 (ii) -alqueno(C₂-C₁₂) opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo, y preferentemente R¹ se selecciona del grupo compuesto por etenilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico(5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

35 (iii) -cicloalquilo(C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

40 (iv) -cicloalqueno(C₄-C₁₂) opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

45 (v) -(cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y preferentemente R¹ se selecciona del grupo compuesto por ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, y preferentemente ciclopropilmetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

50 (vi) -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), o -heterociclo(3 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico(5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

55 (i) al menos uno de R² o R⁸ se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷; o

60 (ii) tanto R² como R⁸ son -alquilo(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷, y preferentemente tanto R² como R⁸ se seleccionan del grupo compuesto por metilo,

etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷; o

5

(iii) al menos uno de R² o R⁸ se selecciona del grupo compuesto por 2-metil-but-2-enilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;

10

(iv) al menos uno de R² o R⁸ es propinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷; o

15

(v) al menos uno de R² o R⁸ es ciclobutilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷; o

20

(vi) tanto R² como R⁸ son -cicloalquilo(C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷; o

25

(vii) al menos uno de R² o R⁸ es fenilo, bencilo o naftalenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷, y preferentemente en donde

30

(a) al menos uno de R² o R⁸ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, (=O), SH, fenilo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, y -O-alquilo(C₁-C₆); o

35

(b) al menos uno de R² o R⁸ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, (=O), SH, fenilo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, y -O-alquilo(C₁-C₆); o

40

(viii) tanto R² como R⁸ son -arilo(5 a 12 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷, y preferentemente

45

(a) R² y R⁸ son fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, fenilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, (=O), y SH, o

(b) tanto R² como R⁸ son bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, (=O), y SH; o

50

(ix) al menos uno de R² o R⁸ es un (aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)- opcionalmente sustituido, y preferentemente

(a) al menos uno de R² o R⁸ es fenil-alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷, o

55

(b) al menos uno de R² o R⁸ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷; o

60

(x) tanto R² como R⁸ son -(aril(5 a 12 miembros))-alquil(C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷, y preferentemente en donde

(a) Y, R² y R⁸ considerados en conjunto son difenilpropilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷; o

(b) tanto R² como R⁸ son bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷; o

(xi) al menos uno de R² o R⁸ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

(a) al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es hidrógeno; o

(b) tanto R^{3a} como R^{3b} son hidrógeno; o

(c) al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es OH; o

(d) al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es -alquilo(C₁-C₆), y preferentemente al menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo e isopropilo; o

(e) tanto R^{3a} como R^{3b} son -alquilo(C₁-C₆); o

(f) al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es -CH₂(halo), y al menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona del grupo compuesto por CH₂F y CH₂Cl.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

(b) Y es -CH; o

(c) Y es un enlace directo; o

(h) Y es -CH₂-CH; o

(l) Y es -CH₂-CH₂-CH.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Y es CH, -CH₂-CH, o -CH₂-CH₂-CH.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, opciones (i) a (iv) en donde

(a) Y es -CH y al menos uno de R² o R⁸ es fenilo; o

(b) Y es un enlace directo y R² es bencilo; o

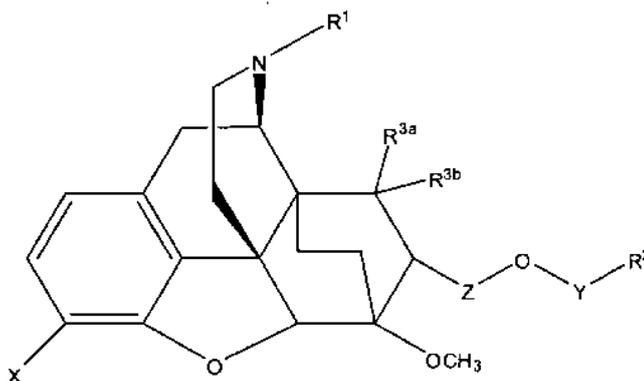
(c) Y es -CH y tanto R² como R⁸ son fenilo.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que x es

(a) alcoxi(C₁-C₆), y preferentemente es metoxi; o

(b) -OH.

11. Compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula (II):



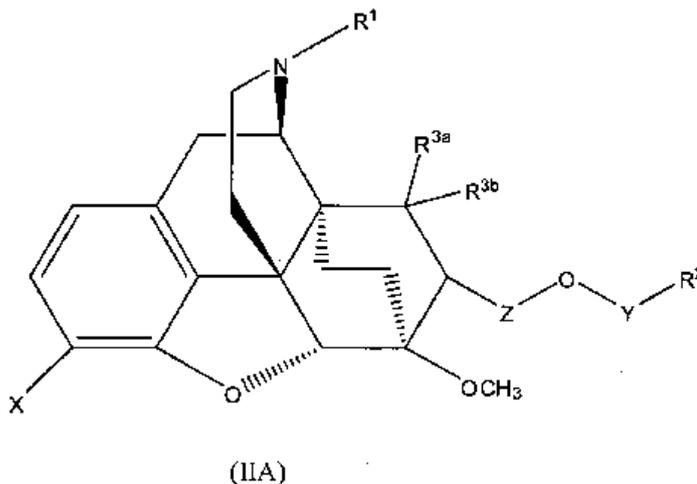
(II)

en el que

- 5 R^1 se selecciona de -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, (cicloalqueno(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, arilo(5 a 12 miembros), heteroarilo(5 a 12 miembros), heterociclo(3 a 12 miembros), y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, o bencilo;
- 10 R^2 se selecciona de -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros), o bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C_1-C_6), halo-alquil(C_1-C_6)-, -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;
- 15 R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo), o juntos forman (=O);
- 20 R^4 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);
- 25 R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), (cicloalquil(C_3-C_8))-alquil(C_1-C_6)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);
- 30 R^7 se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, y (cicloalqueno(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-;
- X se selecciona de alcoxi(C_1-C_6) y OH;
- Z es -CH₂-;
- Y es (CH₂)_n;
- n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 11 de Fórmula (IIA):



en el que

- 55 R^1 se selecciona de -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, (cicloalqueno(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, arilo(5 a 12 miembros), heteroarilo(5 a 12 miembros), heterociclo(3 a 12 miembros), y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, o bencilo;
- 60 R^2 se selecciona de -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros), o

bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), haloalquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;

R^{3a} y R^{3b} son de manera independiente cada uno de ellos hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo), o juntos forman (=O);

R⁴ se selecciona de -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), (cicloalquil(C₃-C₈))-alquil(C₁-C₆)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);

R⁷ se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, y (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-;

X se selecciona de alcoxi(C₁-C₆) y OH;

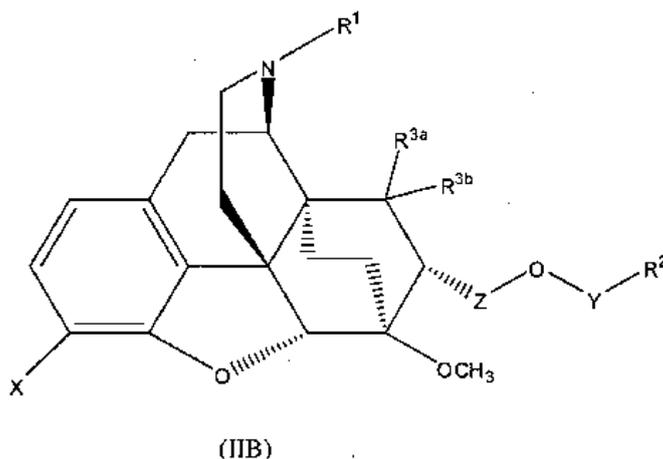
Z es -CH₂-;

Y es (CH₂)_n;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 11 de Fórmula (IIB):



en el que

R¹ se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, arilo(5 a 12 miembros), heteroarilo(5 a 12 miembros), heterociclo(3 a 12 miembros), y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, -anillo carbocíclico (5 a 12 miembros), -heterociclo(5 a 12 miembros), fenilo, o bencilo;

R² se selecciona de -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros), o bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, (=O), halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), haloalquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, fenilo, bencilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH, OR⁴, CONR⁵R⁶ y COOR⁷;

R^{3a} y R^{3b} son de manera independiente cada uno de ellos hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo), o juntos forman (=O);

R⁴ se selecciona de -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -arilo(5 a 12 miembros), -heteroarilo(5 a 12 miembros), -heterociclo(3 a 12 miembros), y bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), (cicloalquil(C₃-C₈))-alquil(C₁-C₆)-, o junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(4 a 8 miembros);

R⁷ se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, y (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-;

X se selecciona de alcoxi(C₁-C₆) y OH;

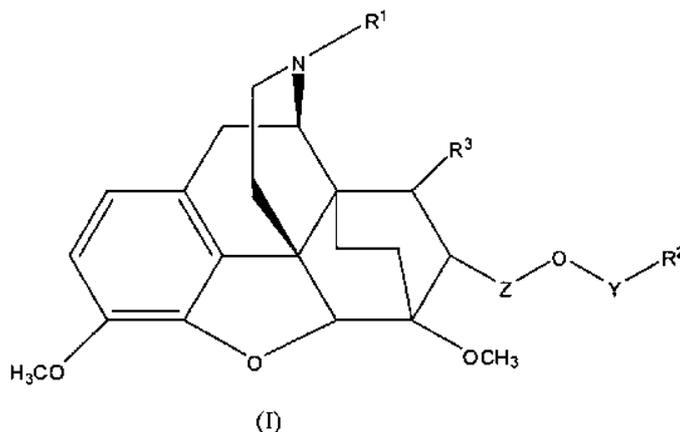
Z es -CH₂-;

Y es (CH₂)_n;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula I:



en el que

R¹ se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), (cicloalquil(C₃-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, (cicloalqueno(C₄-C₁₂))-alquil(C₁-C₆)-, un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), y un -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN y SH;

R² se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₂), -alquino(C₂-C₁₂), -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), un -heterociclo(3 a 12 miembros), o un -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆)-, -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, C(=O), NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), CN, SH y OR⁴;

R³ se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, C(=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo);

R⁴ se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), OH, hidroxi-alquil(C₁-C₆)-, -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₄-C₁₂), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), un -heterociclo(3 a 12 miembros), y un -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

Z es -CH₂-;

Y es (CH₂)_n;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

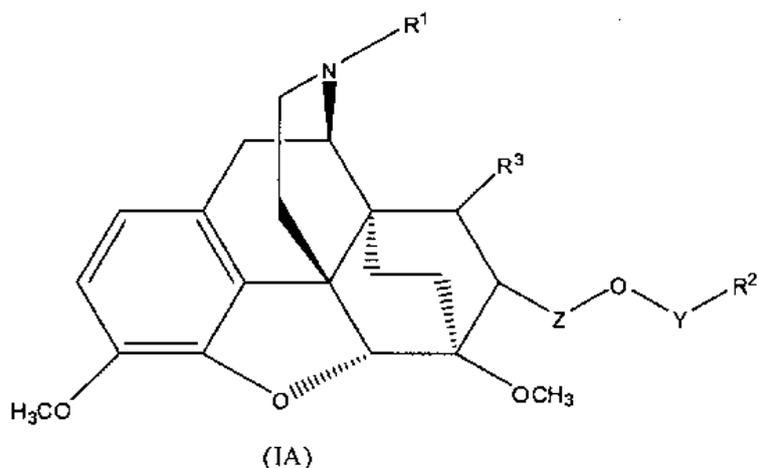
15. Compuesto según la reivindicación 14 de Fórmula (IA):

45

5

10

15



en el que

20

R^1 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, (cicloalqueno(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6)-, un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), y un -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN y SH.

25

30

R^2 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), un -heterociclo(3 a 12 miembros), o un -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C_1-C_6), halo-alquil(C_1-C_6)-, -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, C(=O), NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, SH y OR⁴;

35

R^3 se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, C(=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo);

40

R^4 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6)-, -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), un -heterociclo(3 a 12 miembros), y un -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

45

Z es -CH₂-;

Y es (CH₂)_n;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

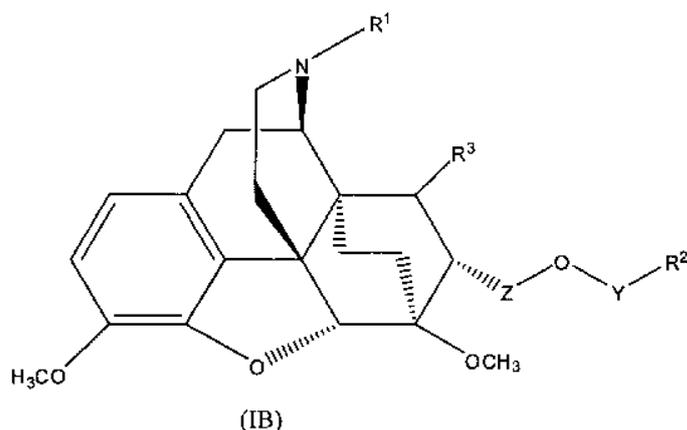
o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Compuesto según la reivindicación 14 de Fórmula (IB):

50

55

60



en el que

5 R^1 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6 -), (cicloalqueno(C_4-C_{12}))-alquil(C_1-C_6 -), un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), y un -heterociclo(3 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN y SH;

10 R^2 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_{10}), -alqueno(C_2-C_{12}), -alquino(C_2-C_{12}), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), un -heterociclo(3 a 12 miembros), o un -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C_5-C_6), halo-alquil(C_1-C_6 -), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6 -), C(=O), NH₂, -NH-alquilo(C_1-C_6), CN, SH y OR⁴;

15 R^3 se selecciona de hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6 -), C(=O), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, y -CH₂(halo);

20 R^4 se selecciona del grupo compuesto por -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), OH, hidroxi-alquil(C_1-C_6 -), -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalqueno(C_4-C_{12}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -tricicloalqueno(C_8-C_{20}), un -arilo(5 a 12 miembros), un -heteroarilo(5 a 12 miembros), un -heterociclo(3 a 12 miembros), y un -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros);

25 Z es -CH₂-;

Y es (CH₂)_n;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que R^1 es -alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, y preferentemente se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y tert-butilo, y preferentemente metilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

35 18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que R^1 es -alqueno(C_2-C_{12}) opcionalmente sustituido, y preferentemente se selecciona del grupo compuesto por etenilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

40 19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que R^1 es (cicloalquil(C_3-C_{12}))-alquil(C_1-C_6 -) opcionalmente sustituido, y preferentemente se selecciona del grupo compuesto por ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, y preferentemente ciclopropilmetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

45 20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que

(ii) Y es CH₂; o

(iii) Y está ausente; o

(v) R^2 es -alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido y preferentemente se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

(vi) R^2 es -alqueno(C_2-C_{12}) opcionalmente sustituido, y preferentemente se selecciona del grupo compuesto por 2-metil-but-2-enilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

(vii) R^2 es -alquino(C_2-C_{12}) opcionalmente sustituido, y preferentemente es propinilo opcionalmente sustituido; o

(viii) R^2 es un -arilo(5 a 12 miembros) opcionalmente sustituido, y preferentemente es fenilo opcionalmente sustituido, y más preferentemente R^2 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -alquilo(C_1-C_6), halo-alquil(C_1-C_6 -), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), hidroxi-alquil(C_1-C_6 -), (=O), y OR⁴.

55 21. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que R^2 es cicloalquilo(C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido.

60 22. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 20, en el que

(a) para compuestos según las fórmulas (II), (IIA), o (IIB) por lo menos uno de R^{3a} o R^{3b} es hidrógeno; o

- (b) para compuestos según las fórmulas (II), (IIA), o (IIB) tanto R^{3a} como R^{3b} son hidrógeno; o
 (c) para compuestos según las fórmulas (II), (IIA), o (IIB) por lo menos uno de R^{3a} o R^{3b} es OH; o
 (d) para compuestos según las fórmulas (II), (IIA), o (IIB) por lo menos uno de R^{3a} o R^{3b} es -alquilo(C_1-C_6), y preferentemente por lo menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo e isopropilo; o
 (e) para compuestos según las fórmulas (II), (IIA), o (IIB) por lo menos uno de R^{3a} o R^{3b} es $-CH_2(\text{halo})$, y preferentemente por lo menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona del grupo compuesto por CH_2F y CH_2Cl ; o
 (f) en donde para compuestos según las fórmulas (III), (IIIA), o (IIIB) R^3 es hidrógeno; o
 (g) en donde para compuestos según las fórmulas (III), (IIIA), o (IIIB) R^3 es OH; o
 (h) en donde para compuestos según las fórmulas (III), (IIIA), o (IIIB) R^3 es -alquilo(C_1-C_6), y preferentemente R^3 se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo e isopropilo; o
 (i) R^3 es $-CH_2(\text{halo})$ y preferentemente se selecciona del grupo compuesto por CH_2F y CH_2Cl .

23. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, seleccionado del grupo compuesto por:

- 7 α -(aliloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -(benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -(propargiloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -(benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -(aliloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -(propargiloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 y una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, o
 22-ciclopropil-7 α -(ciclohexilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -(4-clorobenciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -((3,4-dicloro)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -((4-trifluorometil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -(ciclohexilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((2-trifluorometil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((2-naftil)metoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((3,4-dicloro)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((3-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((4-*tert*-butil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((trans-3-fenilprop-2-enil)oximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 y una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, o
 22-ciclopropil-7 α -(3-metil-benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -(2-naftilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -((4-*tert*-butil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -((3-fenilprop-2-eneil)oximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -((2-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -(1-naftilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 22-ciclopropil-7 α -(ciclobutilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((2-metil)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((4-piridil)metoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -((4-trifluorometoxi)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -(1-naftilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -(ciclobutilmetoximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -(3-metoxi)benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrotebaína;
 7 α -(benciloximetil)-6,14-endo-etanotetrahidrooripavina;
 7 α -(difenilmetiloximetil)-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-17-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano;
 17-ciclopropilmetil-7 α -(3-trifluorometoxi)benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-6 α ,14 α -etano-morfinano;
 3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-17-metil-7 α -(4-fenil)benciloxi-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano;
 17-ciclopropilmetil-7 α -(3-piridil)oximetil-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-6 α ,14 α -etano-morfinano;
 7 α -(4-bromo)benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-17-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano;
 7 α -(1-naftilmetiloximetil)-17-ciclopropil-metil-6-metoxi-4,5 α -epoxi-6 α ,14 α -etano-morfinano;
 7 α -(4-metilbenciloximetil)-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-17-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano;
 7 α -benciloximetil-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-8 β -metil-17-n-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano;
 7 α -(ciclooctilmetil)-3,6-dimetoxi-4,5 α -epoxi-17-metil-6 α ,14 α -etano-morfinano;

y una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

24. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25. Método *in vitro* para modular la función de un receptor opioide en una célula, que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 23, en donde el compuesto preferentemente (a) modula la función del receptor opioide μ , o (b) actúa como un agonista en el receptor opioide μ .

5 26. Método *in vitro* según la reivindicación 25, en el que el compuesto modula la función del receptor ORL-1, y preferentemente el compuesto actúa como un antagonista en el receptor ORL-1; y más preferentemente el compuesto posee una actividad dual como un agonista en el receptor opioide μ y como un antagonista en el receptor ORL-1.

10 27. Método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso como medicamento.

15 29. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor.

20 30. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la fabricación de un medicamento, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la cantidad efectiva del compuesto no induce depresión respiratoria significativa, y preferentemente el medicamento es útil en el tratamiento del dolor.

31. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 ó una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor.

25 32. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor.

FIGURA 1

27842 fig. 1: Tensión de Oxígeno

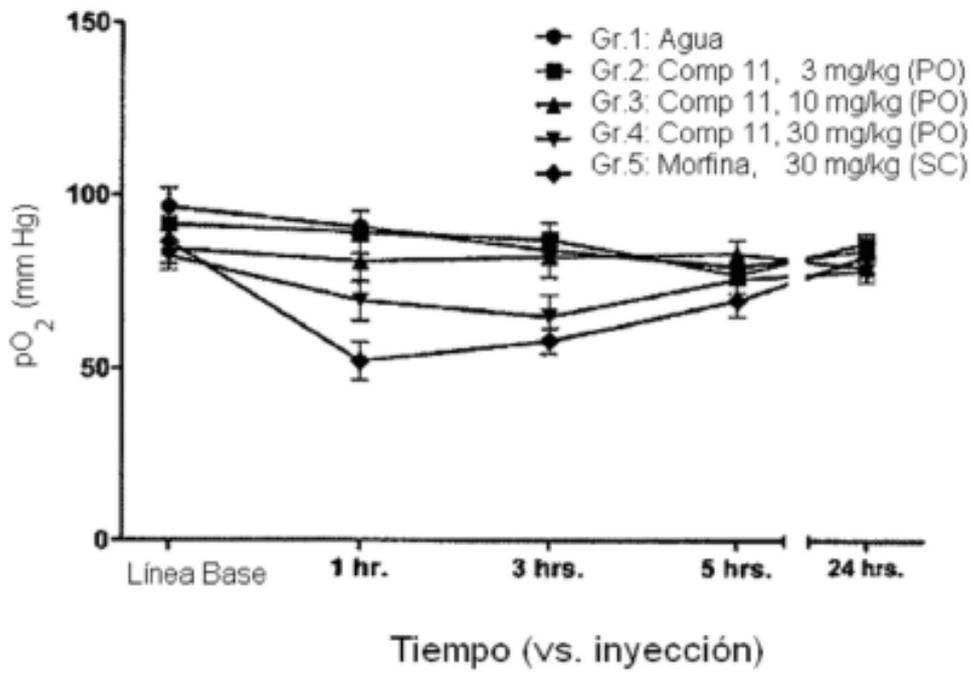


FIGURA 2

27842 fig.2 : Saturación de Oxígeno

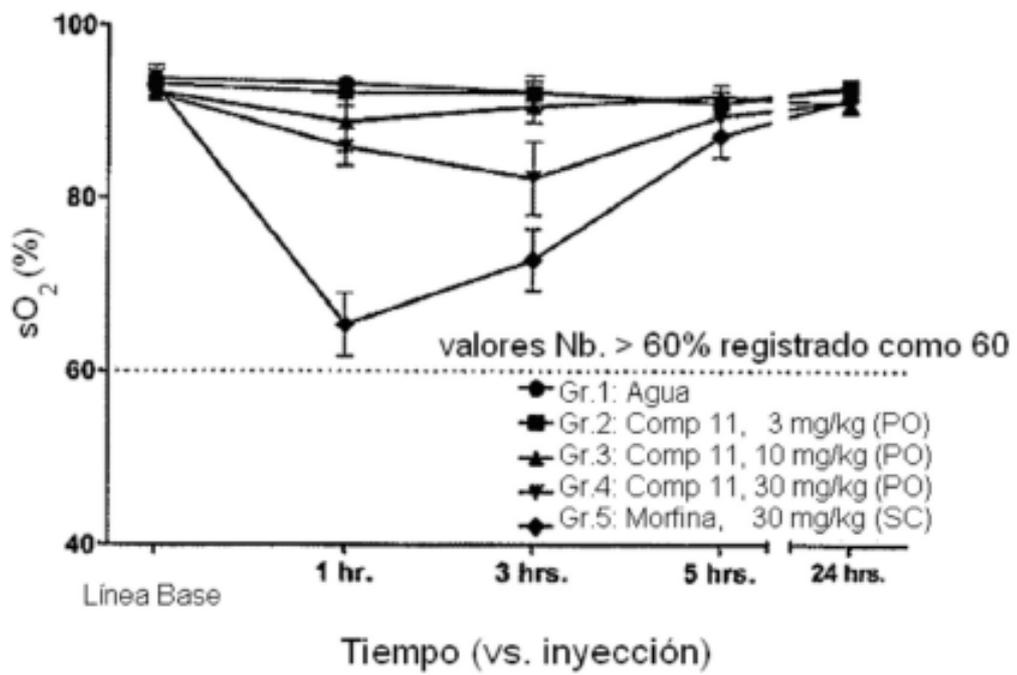


FIGURA 3

27842 fig. 3: Tensión de Dióxido de Carbono

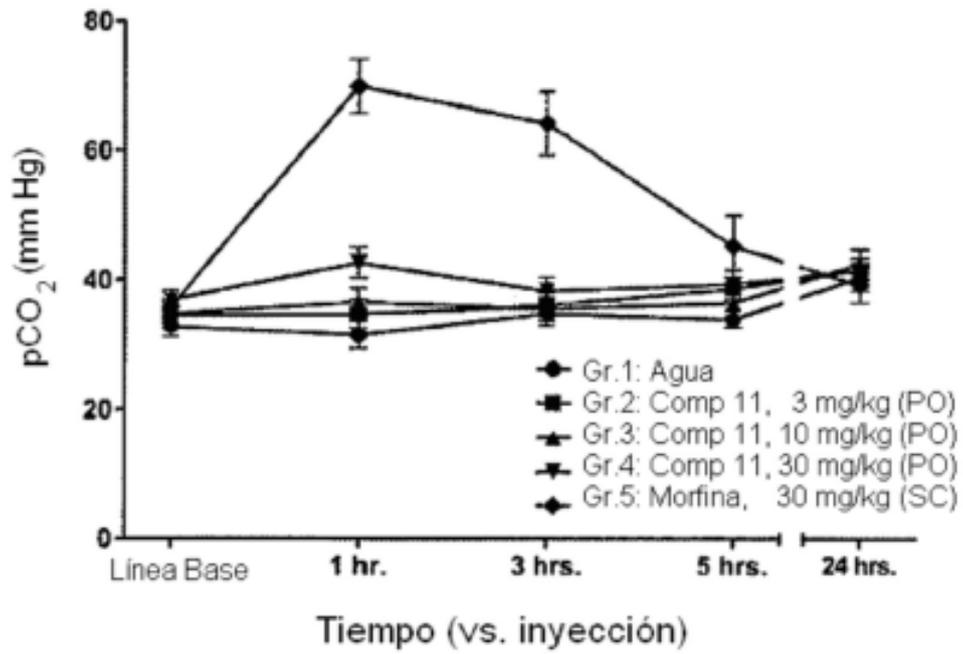


FIGURA 4

27842 fig.4: Dióxido de carbono total (incl. carbonato)

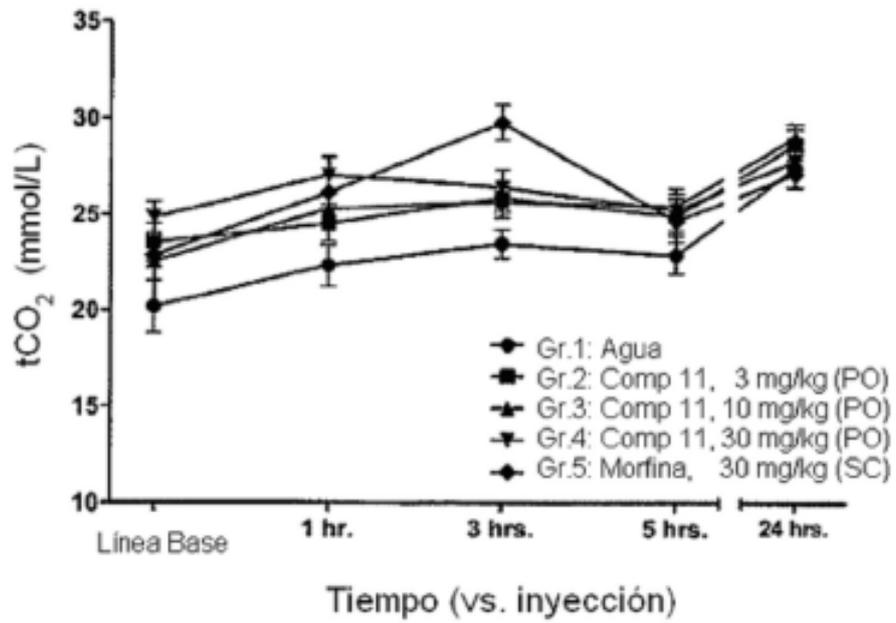


FIGURA 5

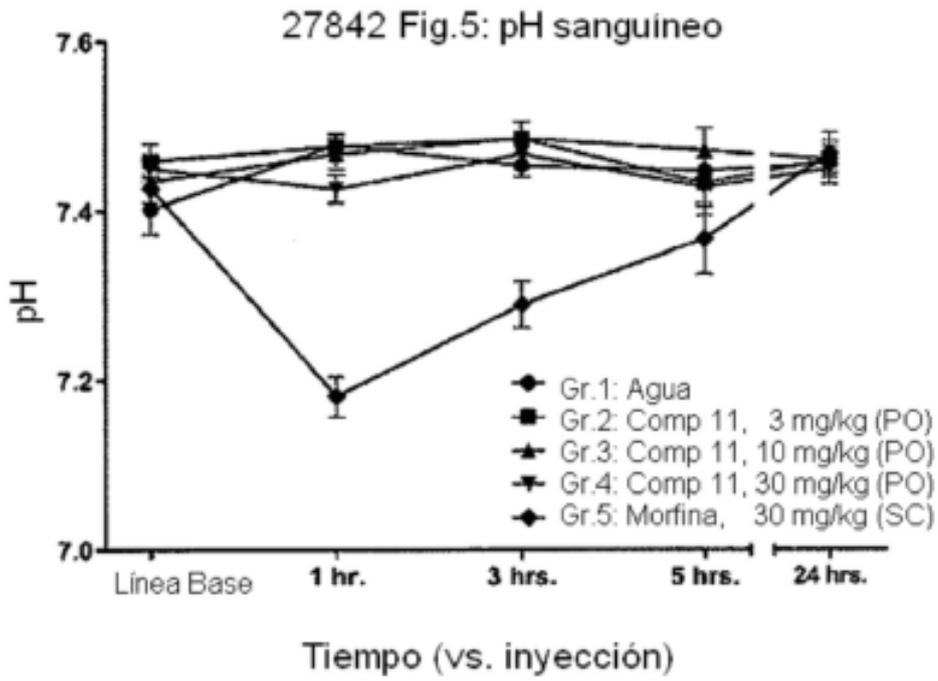


FIGURA 6
Tensión de Oxígeno

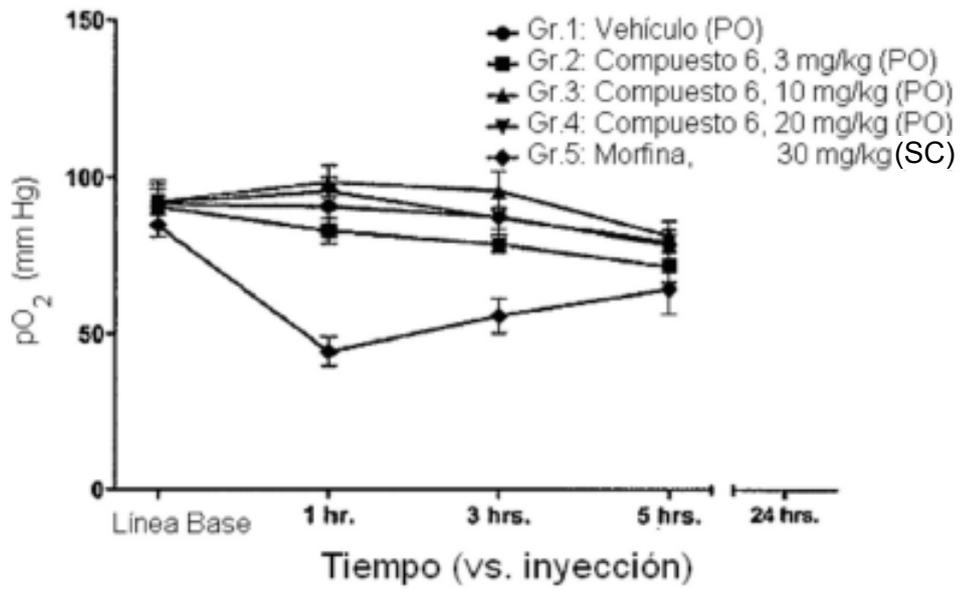


FIGURA 7

Saturación de Oxígeno

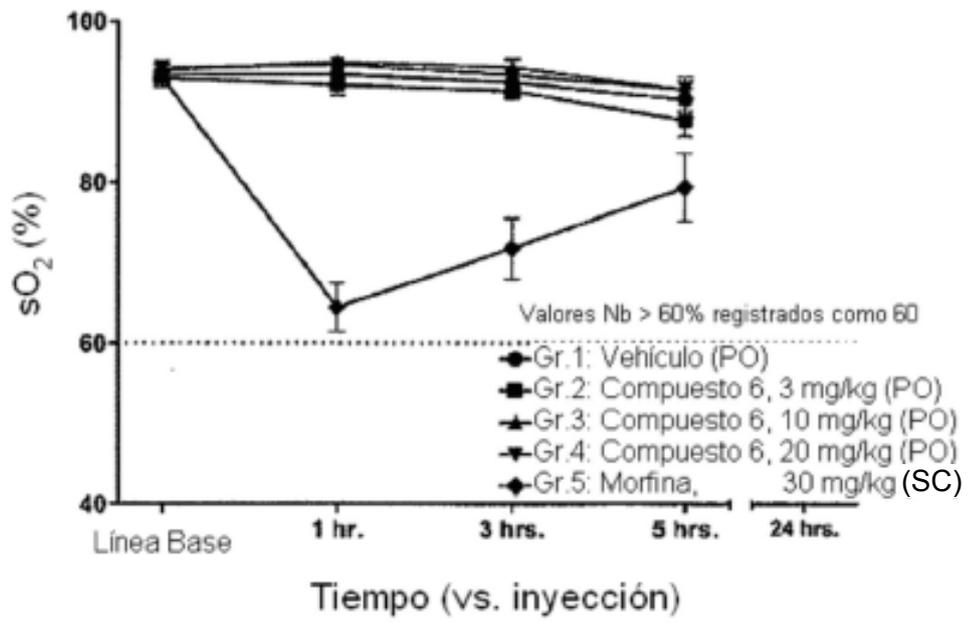


FIGURA 8

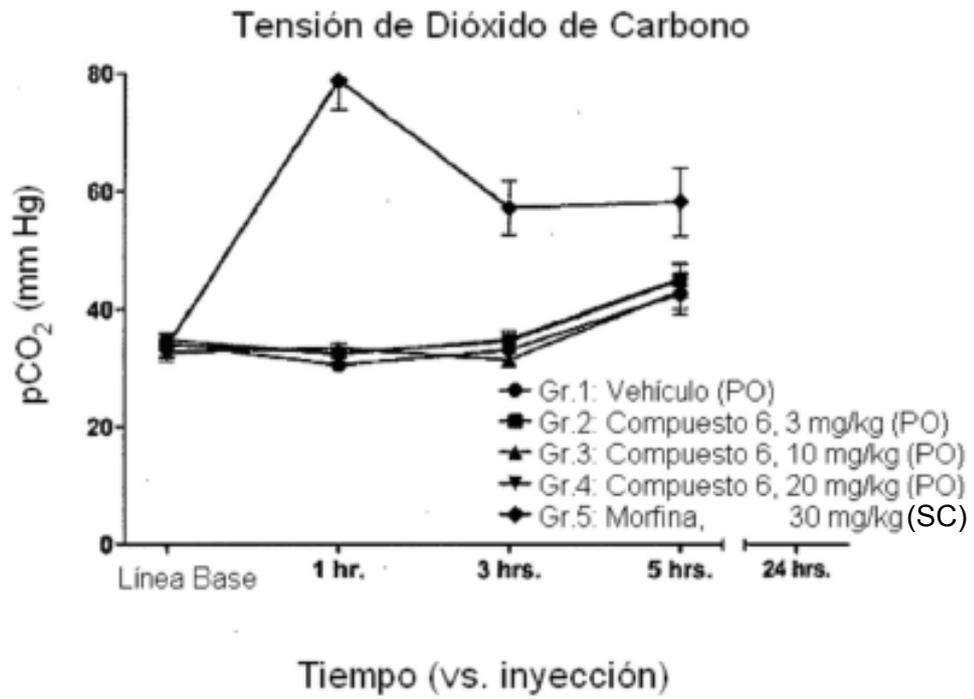


FIGURA 9

Dióxido de carbono total (incl. carbonato)

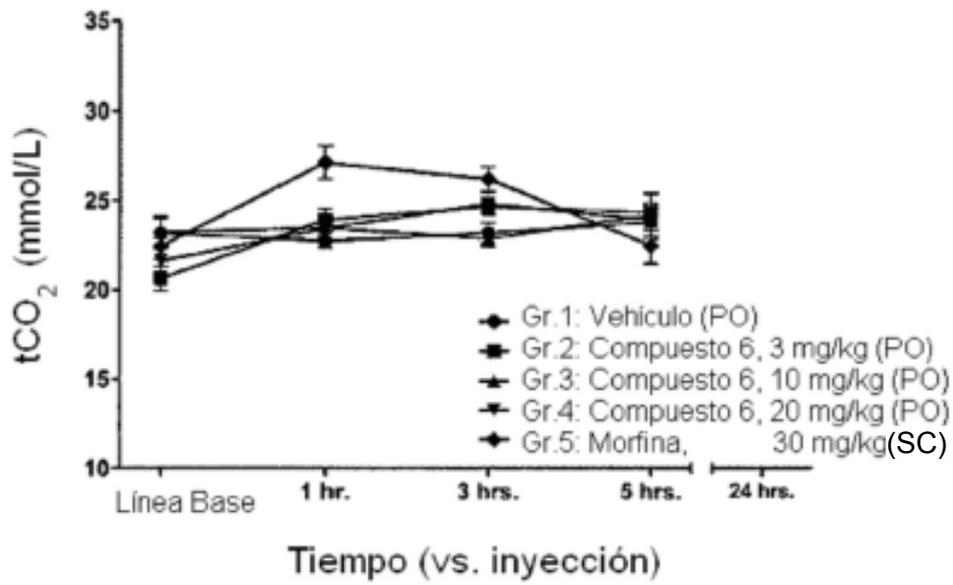


FIGURA 10

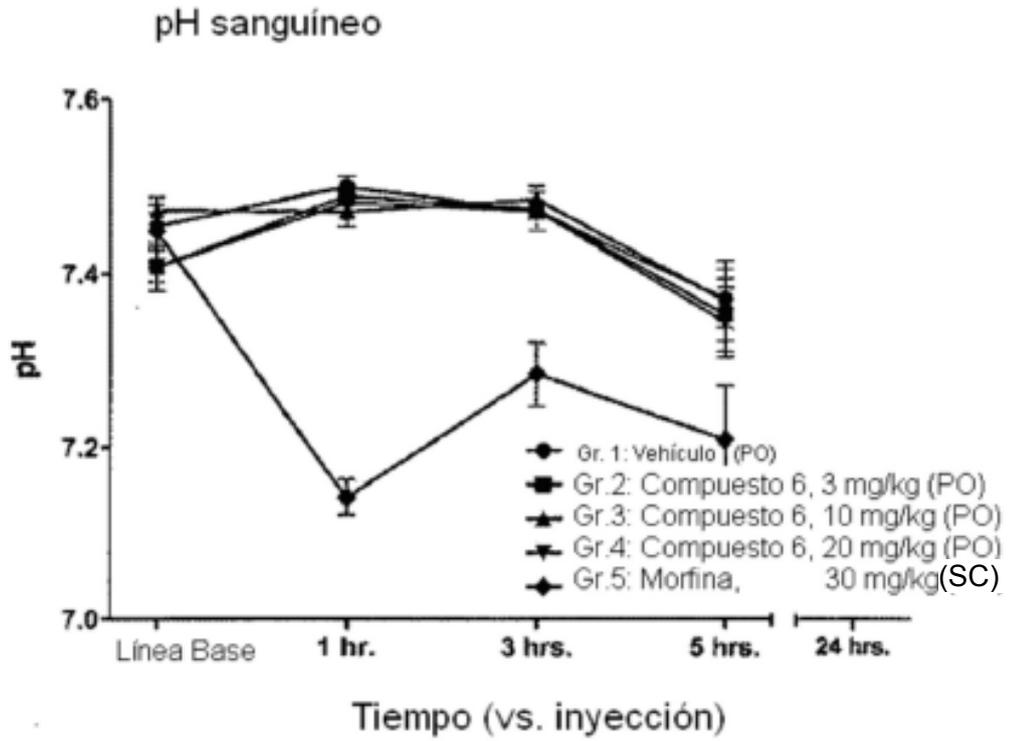


FIGURA 11

