

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 828**

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: **20.09.2011 E 11776855 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2619212**

54 Título: **Análogos de buprenorfina como agonistas y/o antagonistas del receptor opioide**

30 Prioridad:

**01.07.2011 US 201161503674 P**

**21.09.2010 US 384912 P**

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

**15.04.2016**

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA L.P. (100.0%)  
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard  
Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

**KYLE, DONALD J. y  
TAFESSE, LAYKEA**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 566 828 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 como agonistas y/o antagonistas del receptor opioide

5 La invención se desarrolla en el campo de la química médica. Se relaciona con análogos de buprenorfina nuevos que tienen actividad como agonistas y/o antagonistas del receptor opioide. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen doble actividad como agonistas opioides y antagonistas del receptor ORL-1.

**Antecedentes de la invención**

10 El dolor es el síntoma más común por el cual los pacientes solicitan asesoramiento médico y tratamiento. Mientras que el dolor agudo suele ser autolimitado, el dolor crónico puede durar 3 meses o más y puede ocasionar cambios significativos en la personalidad del paciente, en su estilo de vida, capacidad funcional y calidad de vida general (K.M. Foley, Pain, en Cecil Textbook of Medicine 100-107, J.C. Bennett and F. Plum eds., 20va edición. 1996).

15 Tradicionalmente, se ha tratado el dolor mediante la administración de un analgésico no opioide (como por ejemplo, ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenopropeno, diflunisal o naproxeno), o un analgésico opioide (como morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona u oximorfona).

20 Aunque se suele utilizar el término "narcótico" para referirse a opioides, el término no es aplicable específicamente a opioides. El término "narcótico", que deriva de la palabra griega para "estupor", se refería originalmente a cualquier fármaco que inducía el sueño, y recién con posterioridad se lo asoció con 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, 11ª Edición: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653>). En el contexto legal, el término "narcótico" se refiere a una variedad de sustancias mecánicamente no relacionadas con posible abuso o adicción (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, 11ª Edición: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653>). Por lo tanto, el término "narcótico" no solo se refiere a opioides, sino que también se relaciona con drogas como cocaína, metanfetamina, éxtasis, etc., que producen sus efectos farmacológicos mediante receptores diferentes a los opioides. Además, como el término "narcótico" se refiere a una amplia variedad de fármacos no relacionados, muchos de los cuales no poseen propiedades analgésicas, no se puede asumir que un fármaco que tiene propiedades "narcóticas" es necesariamente analgésico. Por ejemplo, las drogas como el éxtasis y la metanfetamina no son analgésicos y no se utilizan para tratar el dolor.

35 Hasta hace poco tiempo existían pruebas de tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC), en el cual cada clase tenía un subtipo de receptor. Estas clases de receptores son conocidas como  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ . Como los opiáceos tienen una alta afinidad con estos receptores a la vez que no son endógenos al cuerpo, se realizó una investigación para identificar y aislar los ligandos exógenos a estos receptores. Estos ligandos se identificaron como endorfinas, encefalinas, y dinorfinas, respectivamente. Un experimento adicional ha permitido identificar el receptor tipo receptor opioide (ORL-1), que tiene un alto grado de homología hacia las clases de receptores opioides conocidas. Este receptor recientemente descubierto fue clasificado como un receptor opioide solo en base a fundamentos estructurales, dado que el receptor no demostró homología farmacológica. Inicialmente se demostró que los ligandos no selectivos, que tienen una alta afinidad para los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  tenían una baja afinidad para el receptor ORL-1. Esta característica, junto con el hecho de que no se había descubierto un ligando endógeno hasta entonces derivó en la designación del receptor ORL-1 como un "receptor huérfano".

50 Una investigación posterior derivó en el aislamiento y la estructura del ligando endógeno del receptor ORL-1. Este ligando, nociceptina (también conocido como orfanina FQ (OFQ)) es un péptido de diecisiete aminoácidos estructuralmente similar a los miembros de la familia del péptido opioide. (C. Altier et al., "ORL-1 receptor-mediated internalization of N-type calcium channels." Nature Neuroscience, 2005, 9:31).

El descubrimiento del receptor ORL-1 y su ligando endógeno, presenta una oportunidad para descubrir compuestos nuevos que pueden ser administrados para tratar el dolor u otros síndromes afectados por este receptor.

55 Muchas publicaciones en el campo de ORL-1/nociceptina evidencian que la activación de los 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 gray 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).

65 Un creciente conjunto de pruebas respalda una función regulatoria más generalizada para ORL-1 frente a las acciones del receptor  $\mu$ , que posiblemente contribuyen al desarrollo de la tolerancia al agonista  $\mu$  en pacientes

tratados con los 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). Además, la activación de ORL-1 parece tener un efecto inhibitor en las propiedades enriquecedoras de varios fármacos de consumo, que incluye agonistas  $\mu$ .

Algunos compuestos se han descrito como agonistas al menos parciales para ORL-1 (por ejemplo, buprenorfina, ( $IC_{50}$  de 8.4 nM), fentanilo ( $IC_{50}$  de aproximadamente 10.000 nM), 7-bencilidenonaltrexona ( $IC_{50}$  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 etorfina ( $IC_{50}$  de aproximadamente 2000 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, la potencia de  $\mu$  de la buprenorfina se divulga como mayor a la potencia de ORL-1.

Los últimos datos han demostrado que la eficacia analgésica de la buprenorfina se mejora mediante un pre-tratamiento con un antagonista del receptor ORL-1. Mediante el uso del ensayo de la sacudida de la cola, Lutfy et al. demostraron que la curva de respuesta a la dosis en forma de campana típica de la buprenorfina (en el cual las altas y bajas dosis inducen poca analgesia y dosis medias producen analgesia máxima) se elimina mediante el pre-tratamiento con el antagonista J-113397 de ORL-1, y la eficacia analgésica se mejora con una dosificación mayor (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).

Recientemente, un grupo multidisciplinario de expertos en los campos de la farmacología, toxicología, tratamiento del dolor y anestesia recomendaron la buprenorfina como el mejor opioide para tratar el dolor severo crónico en pacientes mayores (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 IB Opioids (buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone.* *Pain Practice* 8(4): 287-313). Se ha descubierto que de los opioides estudiados la buprenorfina produce el mejor perfil de efecto analgésico-efecto secundario. La buprenorfina resultó ser el opioide más efectivo para tratar el dolor neuropático. La buprenorfina fue el único opioide por el cual el metabolismo no se vio afectado por el deterioro de la función renal.

La buprenorfina fue el único opioide que demostró un efecto límite para la depresión respiratoria, lo que indica que se pueden usar dosis más altas. Asimismo, la buprenorfina fue el compuesto menos probable en inducir la inmunosupresión. El panel de expertos atribuyó la eficacia terapéutica mejorada de la buprenorfina a su perfil farmacológico único.

Además, se ha demostrado que la buprenorfina tiene un mejor efecto secundario en modelos animales. Una revisión de los últimos datos en modelos animales de las consecuencias y la toxicomanía ha demostrado que la buprenorfina tiene un perfil adictivo e inductor de la dependencia bajo en comparación con otros opioides (Tzschentke (2002). *Farmacología de comportamiento de la buprenorfina, con enfoque en modelos preclínicos de consecuencias y toxicomanía.* *Psychopharmacology* 161: 1-16).

El uso de analgésicos opioides suele derivar en el estreñimiento como un efecto secundario. Se presume que el estreñimiento asociado con el uso de analgésicos opioides ocurre principalmente y mecánicamente como resultado de la acción de los agonistas opioides  $\mu$  directamente en los receptores opioides  $\mu$  ubicados en el intestino (Wood & Galligan (2004), *Función de los opioides en el sistema nervioso entérico.* *Neurogastroenterology & Motility* 16(Suppl.2): 17-28.). La estimulación de los receptores opioides  $\mu$  en el intestino causa inhibición de la motilidad gastrointestinal (GI) normal, lo que deriva en el estreñimiento. El efecto del agonismo opioide  $\mu$  en receptores opioides  $\mu$  en el intestino puede observarse mediante la acción de loperamida (Imodium™) en el tratamiento de la diarrea. La loperamida es un agonista opioide  $\mu$  potente que se administra por vía oral, pero que tiene poca absorción o no se produce absorción en el torrente sanguíneo. Como resultado de ello, la loperamida produce su acción localmente en los receptores opioides  $\mu$  en el intestino y esto resulta en la inhibición de la motilidad GI, que trata la diarrea.

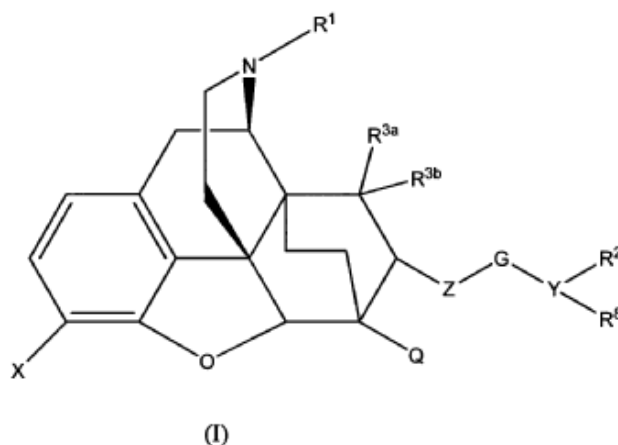
Recientemente, ha habido interés en desarrollar combinaciones de agonistas y antagonistas del receptor  $\mu$  que tienen propiedades de biodistribución definidas que podrían servir para limitar el estreñimiento inducido por opioides. Por ejemplo, la coadministración de un agonista del receptor opioide  $\mu$  biodisponible oralmente (como morfina, codeína, oxycodona o hidromorfona) junto con un antagonista del receptor opioide  $\mu$  potente (como N-metilnaloxona o N-metilnaltrexona) que no está biodisponible oralmente pueden servir para evitar o reducir el estreñimiento asociado con la terapia con agonistas del receptor opioide  $\mu$ . La razón es que el componente agonista puede absorberse y distribuirse en la periferia y en el sistema nervioso central (SNC) resultando en la analgesia deseada, mientras que el componente antagonista seguirá en el intestino en el cual evitará o reducirá el estreñimiento inducido por el agonista que, de lo contrario, podría ocurrir.

También se puede hacer referencia a WO2010/014229; US3464994; Rennison et al., "Journal of Medicinal Chemistry", 50(21), 2007, páginas 5176-5182; Derrick et al., "Helvetica Chimica Acta", 83, 2000, páginas 3122-3130; Bentley et al., "J. Chem. Soc (C)", 1969, páginas 826-830.

## 5 BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos análogos de buprenorfina nuevos útiles para tratar una variedad de afecciones, que incluyen dolor, en particular, el dolor crónico y el estreñimiento. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II, o Fórmula III, a continuación, y sales farmacéuticamente estables, y solvatos de estos, que exhiben afinidad para uno o más de los receptores opioides ORL-1,  $\mu$ ,  $\delta$ , y/o  $\kappa$ . Dichos compuestos, sales, y solvatos se denominan colectivamente en la presente "Compuestos de la invención" (cada uno de ellos se denomina individualmente "Compuesto de la Invención").

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



en el cual

20  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup> y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

25  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40 en el cual al menos uno de  $R^2$  y  $R^8$  es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, -NHC(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (arilo(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>4</sup> es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup> y heteroarilo -(de 5 a 12 miembros);

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NH, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), o ((heteroarilo(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-);

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup> u -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2 o 3;

n es un número entero 0, 1 o 2;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4 o 5;

siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, Z no esté sustituido, y G sea O, entonces tanto:

a) R<sup>1</sup> se selecciona de;

i. hidrógeno, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o tetrazolil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; o

ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), o heteroaril(de 5 a 12 miembros)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOR<sup>7</sup>, y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> siempre que NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> sea diferente de NH<sub>2</sub> o -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o

b) al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de:

i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

5 ii. -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-(de 5 a 12 miembros)bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, o naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  
 10 -CONHR<sup>6</sup>, dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

15 iii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), o alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y -C(O)NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; o

20 iv. 2,3-dihidroxipropilo; o

v. 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o dos grupos alquilo, o

25 vi. -C(=O)NH<sub>2</sub> o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NH<sub>2</sub>;

o

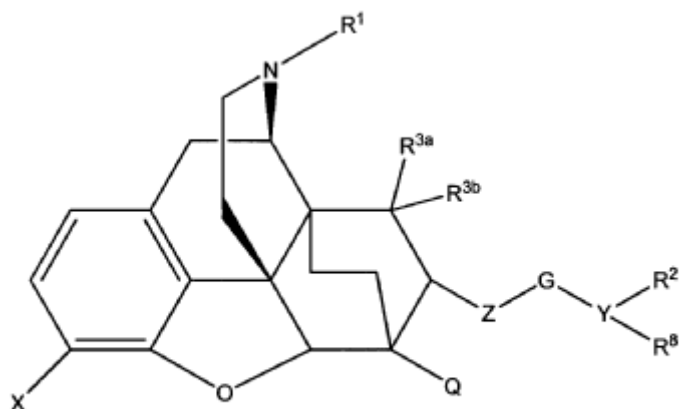
30 c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> sean ambos hidrógeno, Z esté sustituido, G sea O, e Y sea un enlace directo, entonces R<sup>2</sup> es diferente de hidrógeno;

35

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



40

en el cual

45 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -

CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

5 R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueniil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueniil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, -CN, -SH, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

45 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueniil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueniil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

50 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

55 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

60 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueniil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

65 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, Z no esté sustituido, y G sea O, entonces tanto:

a) R<sup>1</sup> se selecciona de;

i. hidrógeno, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o tetrazolil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, heteroaril(de 5 a 12



miembros)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (de 3 a 12 miembros)heterociclo alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>, siempre que NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> sea diferente de NH<sub>2</sub> o -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y SR<sup>11</sup> sea diferente de SH;

5 o  
b) al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de:

10 i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-  
15 (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

25 ii. alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

45 iii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), y alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de the grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

50 iv. 2,3-dihidroxipropilo; o

55 v. 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o dos grupos alquilo, o

60 vi. -C(=O)NH<sub>2</sub> o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NH<sub>2</sub>;

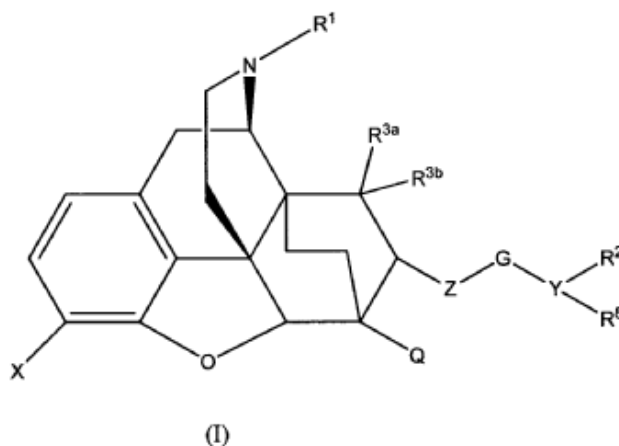
65 o

c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-

alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> sean ambos hidrógeno, Z esté sustituido, G sea O, e Y sean un unlace, entonces R<sup>2</sup> es diferente de hidrógeno.

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo y naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12

miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

15 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

25 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

30 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

35 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

40 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

60 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

65 X se selecciona de hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-

C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

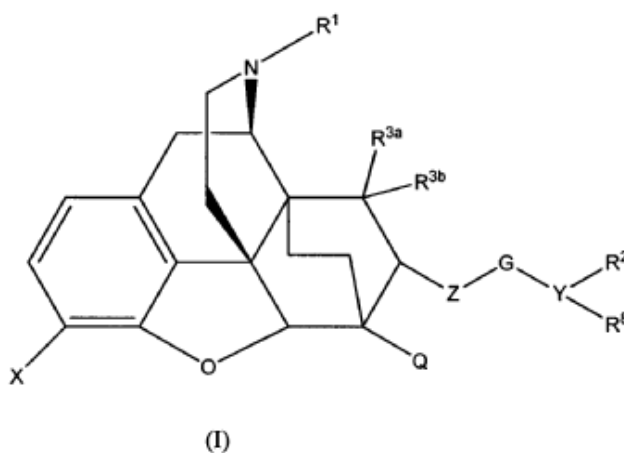
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12

- miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -
- 5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -
- 10 N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 15
- 20 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);
- 25
- 30 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 35
- 40 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);
- 45
- 45 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 50
- 50 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 55
- 55 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 60
- 60 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que
- 65

- consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;
- G se selecciona de -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;
- R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;
- Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;
- Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;
- m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
- n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- p es un número entero 0, 1 o 2;
- s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste,
- siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, Z no esté sustituido, G sea OCO, e Y sea un enlace directo, entonces tanto:
- a) R<sup>1</sup> se selecciona de;
- i. hidrógeno, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o tetrazolil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o
- ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 3 a 12 miembros))-, heteroaril(de 5 a 12 miembros)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (de 3 a 12 miembros)heterociclo alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>, siempre que NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> sea diferente de NH<sub>2</sub> o -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y SR<sup>11</sup> sea diferente de SH;
- o
- b) R<sup>2</sup> se selecciona de:

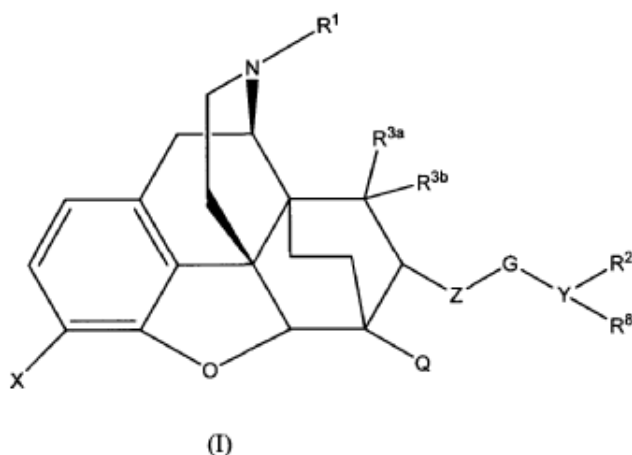
i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CONHR<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NHR<sup>6</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5R6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5R6</sup>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5R6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5R6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5R6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5R6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> sean ambos hidrógeno, Z esté sustituido, G sea O, e Y sea un unlace, entonces R<sup>2</sup> es diferente de hidrógeno.

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

Adicionalmente, la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);



$R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^{14}$  se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Q se selecciona de OH, -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es  $-(CH_2)_m-$ , opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es  $-(CH_2)_n-CH$  o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

5 m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

p es un número entero 0, 1 o 2;

10

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

15 La descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



(I)

en el cual

20

R<sup>1</sup> se selecciona de

25

a) hidrógeno, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o tetrazolil-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

30

b) alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, heteroaril(de 5 a 12 miembros)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (de 3 a 12 miembros)heterociclo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>, siempre que NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> sea diferente de NH<sub>2</sub> o -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y SR<sup>11</sup> sea diferente de SH;

35

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -

50

(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-  
 C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -  
 NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-  
 C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-  
 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5  
 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3  
 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-  
 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(  
 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  
 (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-  
 alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros),  
 (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heterociclo(de 3  
 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo),  
 hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>),  
 (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-  
 C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12  
 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>))-  
 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de  
 nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),  
 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o  
 (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>),  
 alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(  
 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-  
 C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros),  
 (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos  
 bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12  
 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales  
 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que  
 consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -  
 COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12  
 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, -CONHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>8</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  
 alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH,  
 10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-  
 alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-  
 alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a  
 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a  
 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros),  
 (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -  
 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-  
 C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-  
 20 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

25 m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

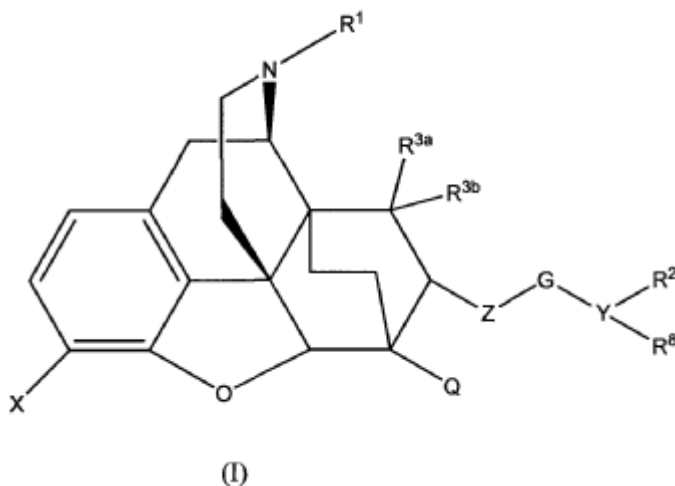
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

30 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

35 La descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



40 en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5  
 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12  
 45 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan  
 independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-  
 (de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> es:

5 a) alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -10 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -15 C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O), NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

20 b) alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueniilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueniilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalqueniilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalqueniil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalqueniil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

40 c) alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), y alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; o

50 d) 2,3-dihidroxipropilo; o

e) 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o dos grupos alquilo, o

55 f) -C(=O)NH<sub>2</sub> o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueniilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueniilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueniil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueniilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueniil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno

- o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 15 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);
- 20 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquencil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquencil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 30 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);
- 35 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 40 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquencil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 45 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 50 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquencil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquencil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 55
- 60
- 65

heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

10 R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

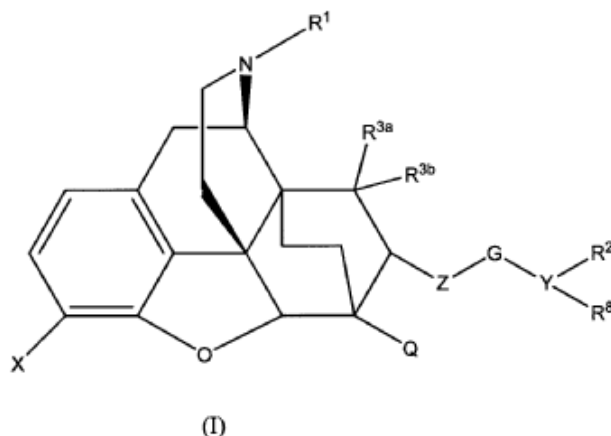
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

35 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

40 Además, la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



45 en el cual

50 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

5 R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, - alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), aril(de 5 a 12 miembros)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ((C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)cicloalquenoil)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); siempre que al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

65 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);



R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

35 R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) or-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

45 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

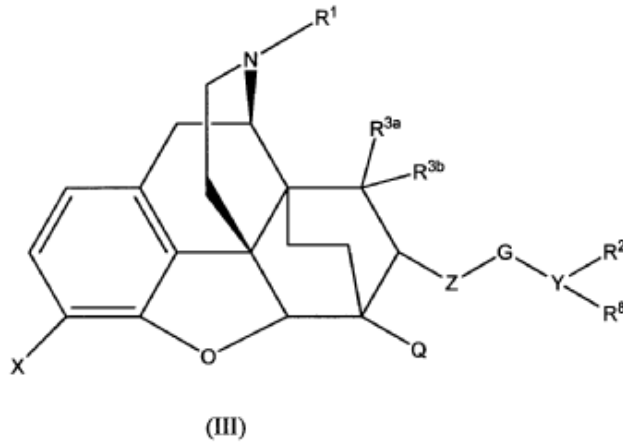
60

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

65 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente invención proporciona además compuestos novedosos de Fórmula III:



5 en el cual

X es OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Q es OMe;

10 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

G es -OCO-;

15 Y es -CH;

R<sup>8</sup> es NH<sub>2</sub>;

20 R<sup>2</sup> es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OH, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

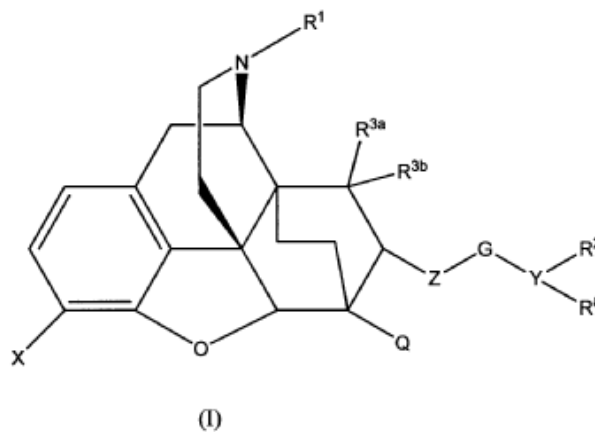
R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son ambos hidrógeno;

m es un número entero 1 o 2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

30 La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



35 en el cual

- 5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;
- 10  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>8</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>8</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 20  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);
- 25  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 30  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);
- 35  $R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 40  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 45 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 50  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que  
 5 consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

15 G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

30 arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

45 siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, Z no esté sustituido, y G sea O, entonces tanto:

a) R<sup>1</sup> se selecciona de;

50 i. hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

55 ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>;

o

b) al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de:

65

i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-metil-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida, o acetimidamida;

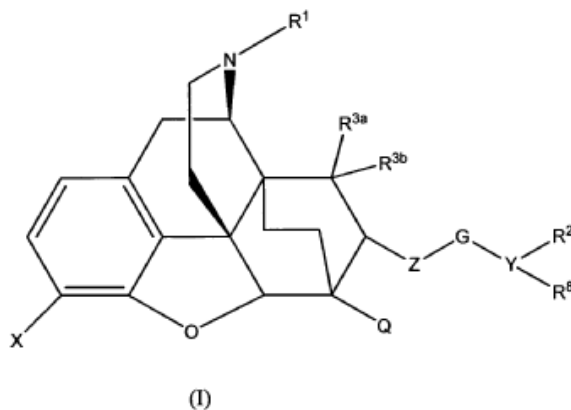
ii. hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoil-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalquenoil-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquenoil-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o

c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoil-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinoil-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

En una realización, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoil-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoil-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenoil-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenoil-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10 bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-  
 15 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de  
 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12  
 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a  
 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 20 bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo y  
 naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan  
 independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN,  
 SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>-  
 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a  
 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 25 bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(  
 20 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo),  
 25 hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>),  
 (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-  
 C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12  
 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno  
 al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),  
 35 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-  
 40 C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o  
 (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>),  
 45 alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 50 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-  
 C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros),  
 (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos  
 bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12  
 55 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales  
 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que  
 consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -  
 COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12  
 60 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12  
 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-  
 65 C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 X se selecciona de hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

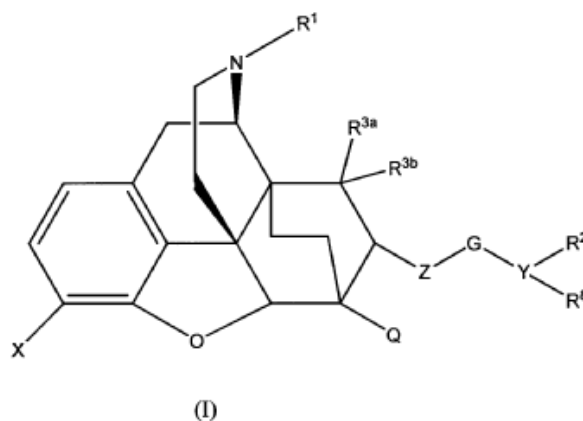
25 n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



35 en el cual

40 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

50 R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;



G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6

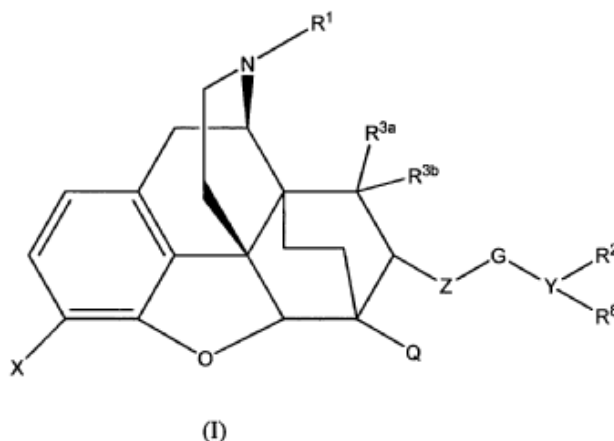
25 n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

En otra realización, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



35 en el cual

40 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

50 R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  
alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH,  
10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-  
C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12  
miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
(heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-  
alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros),  
(bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros),  
(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -  
(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>; siempre que Q no es OMe;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

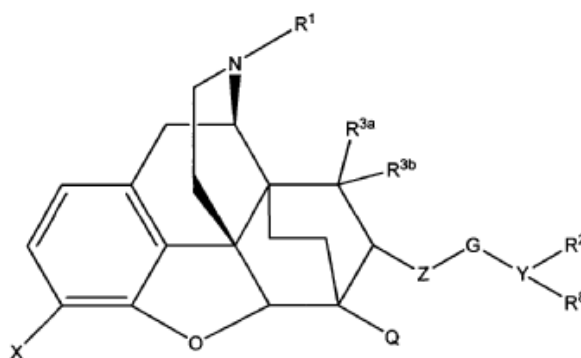
25 n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

En otra realización, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



35 en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de

40 a) hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-  
alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan  
independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-  
45 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12  
miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

b) alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-  
C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-  
alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo;  
50 cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo  
que consiste en alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>;

5  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

30  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

40  $R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

45  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

50 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, -CONHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

10 R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>8</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

25 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

30 m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

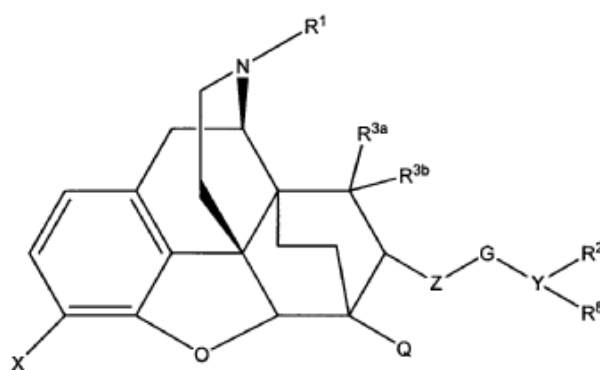
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

35 s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

40 La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



(I)

en el cual

45 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-

50

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

Al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de:

5 a) alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalqueniil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalqueniil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>-N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>; o

20 b) hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueniilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueniilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalqueniilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

40 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueniilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueniilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueniil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueniilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueniil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

45 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

50 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueniilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueniilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueniil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

60 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueniilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

65 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueniilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueniilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueniil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueniilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueniil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueniilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueniil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12

miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que  
 5 consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

15 G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

30 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

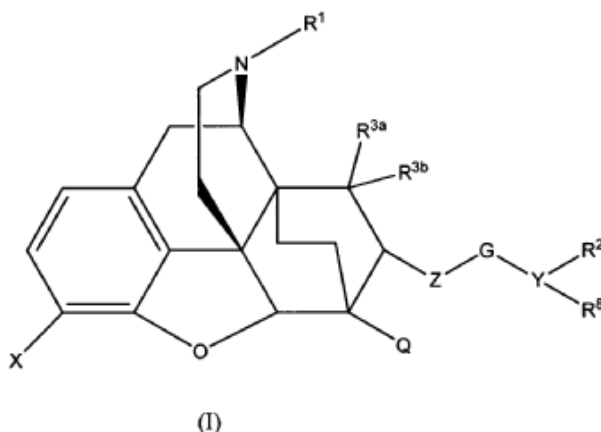
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

40 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

45 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



50 en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); siempre que al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), o alcoxi-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos



5 bicíclico(de 7 a 12 miembros)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que  
 10 consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

30 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

35 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces

R<sup>8</sup> esté ausente;

40 m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

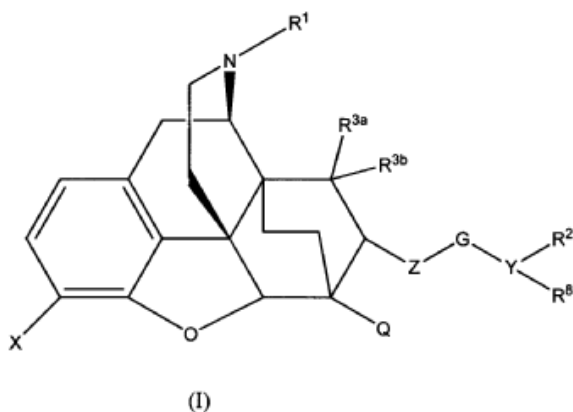
p es un número entero 0, 1 o 2;

45

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

50 La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alquenilo-( $C_2-C_{12}$ ), alquinilo-( $C_2-C_{12}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), cicloalquenilo-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (cicloalquenil( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-( $C_1-C_6$ ), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-( $C_1-C_6$ ), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alquenilo-( $C_2-C_{12}$ ), alquinilo-( $C_2-C_{12}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo( $C_1-C_6$ ), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-( $C_1-C_6$ ), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil( $C_1-C_6$ ))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-( $C_1-C_6$ ))-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalquenilo-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalquenil( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquilo-( $C_6-C_{14}$ ), (bicicloalquil( $C_6-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquenilo-( $C_7-C_{14}$ ), (bicicloalquenil( $C_7-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquenilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquenil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-( $C_1-C_6$ ), haloalquilo-( $C_1-C_6$ ), alquenilo-( $C_2-C_6$ ), alquinilo-( $C_2-C_6$ ), hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), dihidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-( $C_1-C_6$ ), alquil-( $C_1-C_6$ ))-NHalquil( $C_1-C_6$ )-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil( $C_1-C_6$ ))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-( $C_1-C_6$ ))-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo( $C_1-C_6$ );

35  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alquenilo-( $C_2-C_{10}$ ), alquinilo-( $C_2-C_{10}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), OH, hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

40  $R^4$  se selecciona de alquilo-( $C_1-C_6$ ), alquenilo-( $C_2-C_6$ ), alquinilo-( $C_2-C_6$ ), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquilo-( $C_6-C_{14}$ ), (bicicloalquil( $C_6-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalquenilo-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalquenil( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquenilo-( $C_7-C_{14}$ ), (( $C_7-C_{14}$ ))bicloalquenil)-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquenilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquenil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo( $C_1-C_6$ );

45  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_6$ ), (cicloalquil( $C_3-C_6$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), -COOR<sup>7</sup>, alquil-( $C_1-C_6$ ))-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil-( $C_1-C_6$ ))-CONH, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

50  $R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_6$ ), alquenilo-( $C_2-C_6$ ), alquinilo-( $C_2-C_6$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), cicloalquenilo-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), y (cicloalquenil( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo( $C_1-C_6$ );

55  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_6$ ), alquenilo-( $C_2-C_6$ ), alquinilo-( $C_2-C_6$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), cicloalquenilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), y (cicloalquenil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo( $C_1-C_6$ );

60 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alquenilo-( $C_2-C_{10}$ ), alquinilo-( $C_2-C_{10}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalquenilo-( $C_4-C_{12}$ ), y (cicloalquenil( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo( $C_1-C_6$ );

65  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alquenilo-( $C_2-C_{12}$ ), alquinilo-( $C_2-C_{12}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalquenilo-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalquenil( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquilo-( $C_6-C_{14}$ ), (bicicloalquil( $C_6-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquenilo-( $C_7-C_{14}$ ), (bicicloalquenil( $C_7-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquenilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquenil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12

miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que  
 5 consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

15 G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -  
 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -  
 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, y R<sup>14</sup>;

25 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

p es un número entero 0, 1 o 2;

35 s es un número entero 1 a 13;

siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y Q sea OMe, y G sea O, entonces tanto:

40 a) R<sup>1</sup> se selecciona de;

i. hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>;

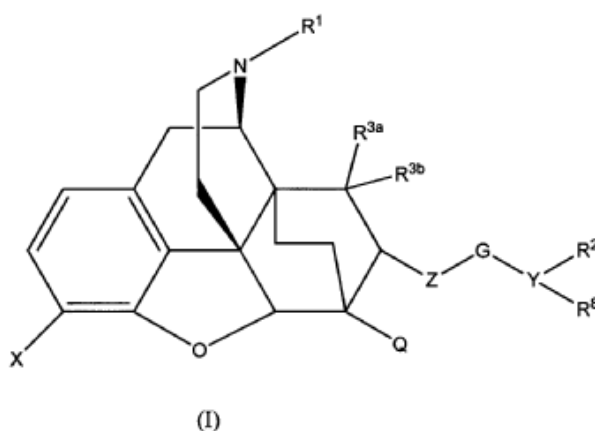
o

55 b) al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de:

i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>;

- ii. hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), -(de 7 a 12 miembros) bicicloheterociclo, fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>; o
- c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), or-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

- R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;
- R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo y naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

5  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

15  $R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

25 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

30  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

45  $R^{14}$  se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

50 X se selecciona de hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

55 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

60 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

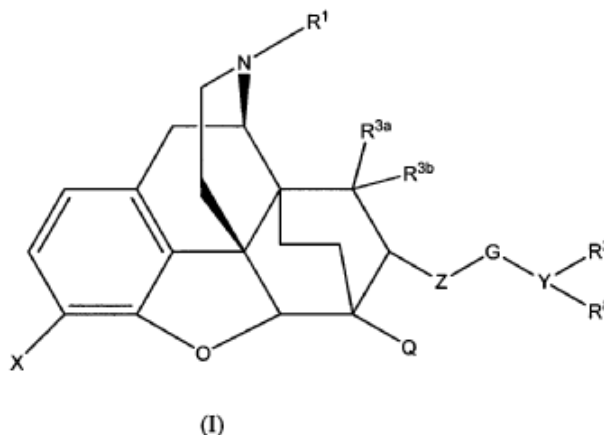
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

65 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

5 En otra realización, la presente se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

- 10  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;
- 15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), ((C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)-bicicloalqueno)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), ((C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>)-tricicloalqueno)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 20  $R^3a$  y  $R^3b$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);
- 25  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 30  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);
- 35  $R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);
- 40  $R^8$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);
- 45  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);
- 50  $R^{11}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

5 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), ((C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)cicloalquil)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

40 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

45 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

50 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

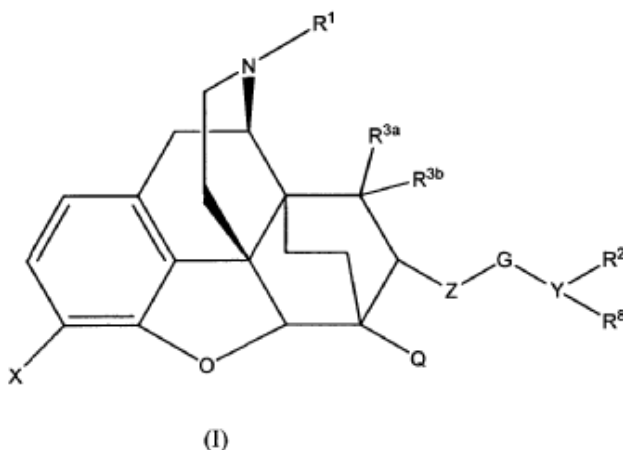
55 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

60

La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se  
10 seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), -CH<sub>2</sub>(halo), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

35  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

40  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

45  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);



R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

30 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

35 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

40 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>; siempre que Q no es OMe;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

45 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

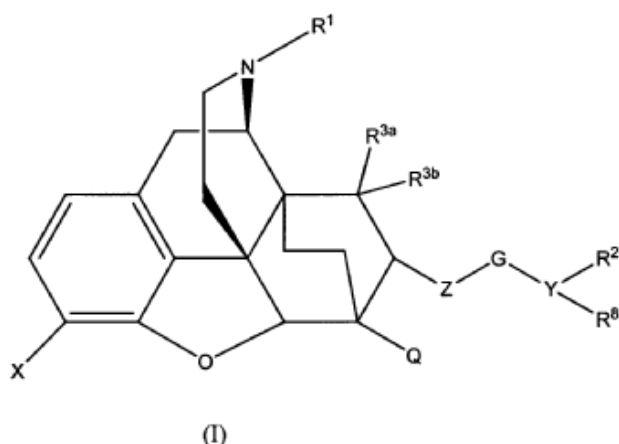
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

50 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste.

Además, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de

a) hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

b) alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>;

$R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenoilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenoilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

$R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenoilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenoilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

50

$R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_8$ ), o (cicloalquil( $C_3-C_8$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ),  $-COOR^7$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $CO-OR^7$ ,  $CONH_2$ , o alquil-( $C_1-C_6$ )- $CONH$ , o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

5  $R^7$  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( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), y (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo( $C_1-C_6$ )-;

10  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_6$ ), alqueno-( $C_2-C_6$ ), alquino-( $C_2-C_6$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), cicloalqueno-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), o (cicloalqueno( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo( $C_1-C_6$ )-;

15 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{10}$ ), alquino-( $C_2-C_{10}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalqueno-( $C_4-C_{12}$ ), o (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo( $C_1-C_6$ )-;

20  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{12}$ ), alquino-( $C_2-C_{12}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalqueno-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquilo-( $C_6-C_{14}$ ), (bicicloalquil( $C_6-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalqueno-( $C_7-C_{14}$ ), (bicicloalqueno( $C_7-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalqueno-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalqueno( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo,  $-C(\text{halo})_3$ ,  $-CH(\text{halo})_2$ ,  $-CH_2(\text{halo})$ , alquilo-( $C_1-C_6$ ), haloalquilo-( $C_1-C_6$ ), alqueno-( $C_2-C_6$ ), alquino-( $C_2-C_6$ ), hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, bencilo,  $NH_2$ ,  $NH$ alquilo-( $C_1-C_6$ ), CN, SH,  $OR^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ , cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo( $C_1-C_6$ )-;

35  $R^{14}$  se selecciona de  $-COOR^7$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $CO-OR^7$ ,  $-C(=O)$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $COOR^7$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $C(=O)$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $COOR^7$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH$ alquilo-( $C_1-C_6$ );

G se selecciona de O,  $-OCO-$ ,  $NR^9$ , S, SO, y  $SO_2$ ;

40 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), halógeno,  $-NH_2$ ,  $-NR^2(C=O)R^8$ ,  $CONR^{12}R^{13}$ , alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{10}$ ), alquino-( $C_2-C_{10}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s-OH$ ,  $-(CH_2)_pCHOHCH_2OH$ , CN y  $NH-SO_2R^9$ ;

45 Q se selecciona de OH, alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s-OH$ ,  $-O(C=O)R^9R^{10}$  y  $R^{14}$ ;

Z es  $-(CH_2)_m-$ ;

50 Y es  $-(CH_2)_n-CH-$  o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces  $R^8$  esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

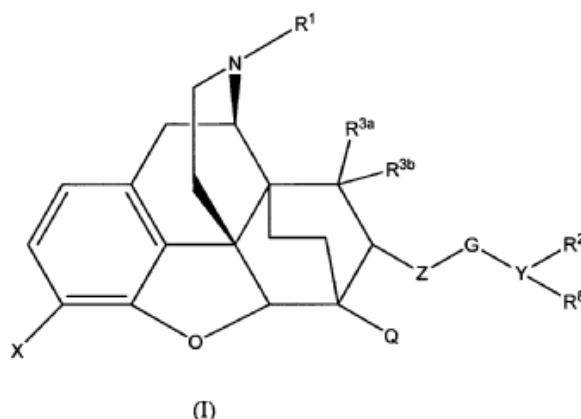
55 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

60

La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

Al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de:

15 a) alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>;

30 b) hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

45 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

50

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

5 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenoilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenoilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

35 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

40 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

45 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

50 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

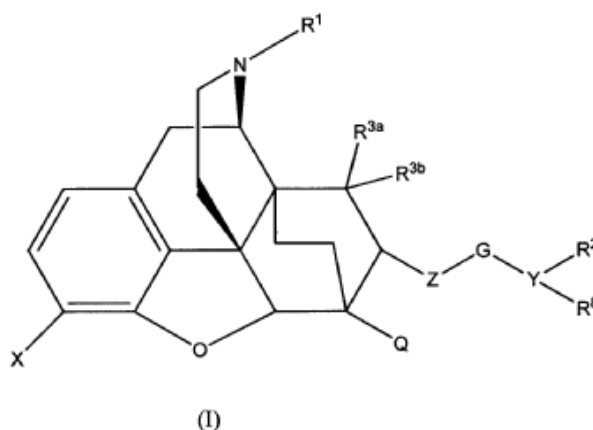
55 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

60

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

- 5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan  
10 independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

- 15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenoilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenoilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno  
20 o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- 25  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); siempre que al menos uno de  $R^{3a}$  o  $R^{3b}$  se selecciona de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

- 30  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenoilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenoilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- 35  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

50

$R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30  $R^{14}$  se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

35 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

40 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

45 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

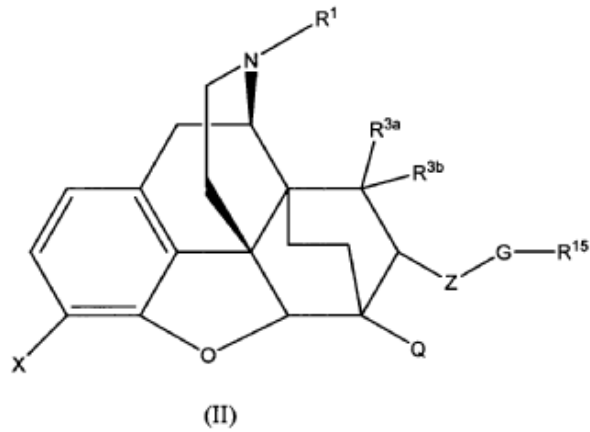
50 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

En una realización, YR<sup>2</sup>R<sup>8</sup> tomados juntos forman R<sup>15</sup>.

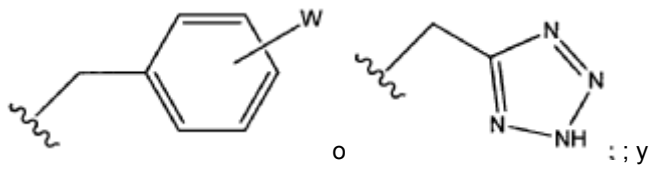
60 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I como se definió anteriormente, pero que tienen la Fórmula general II:



En el cual  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ , X, Q, y Z como se definieron previamente;

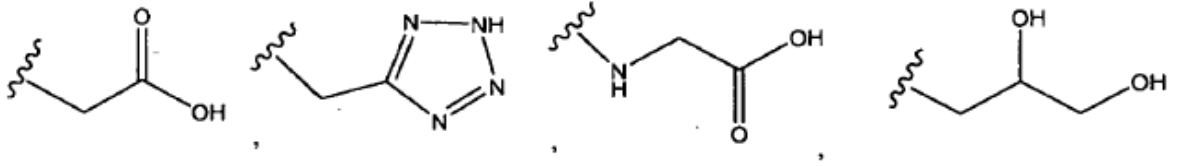
5 G es O o  $NH_2$ ;

$R^{15}$  se selecciona de:

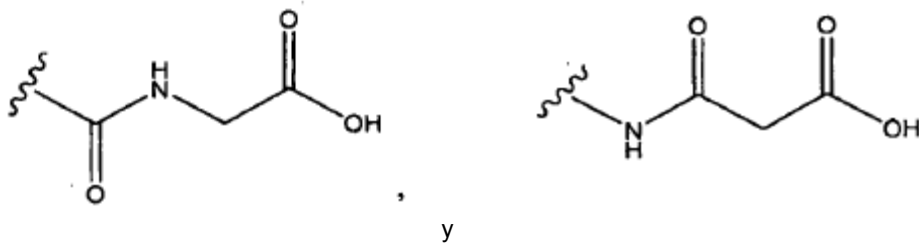


10

W se selecciona de:



20



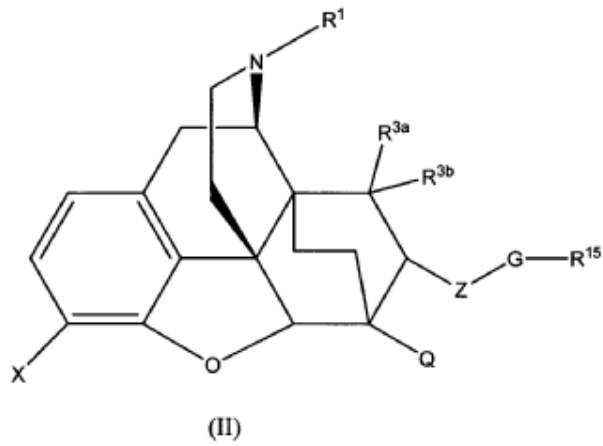
25

30

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I que tienen la Fórmula general II:





en el cual  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ , X, Q, y Z son como se definieron previamente;

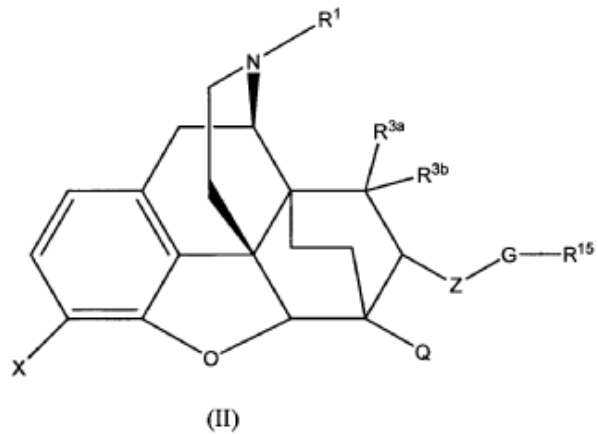
5 G es O;

$R^{15}$  se selecciona de  $-(OCH_2CH_2)_s-O$ alquilo( $C_1-C_6$ ),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

10

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I que tienen la Fórmula general II:

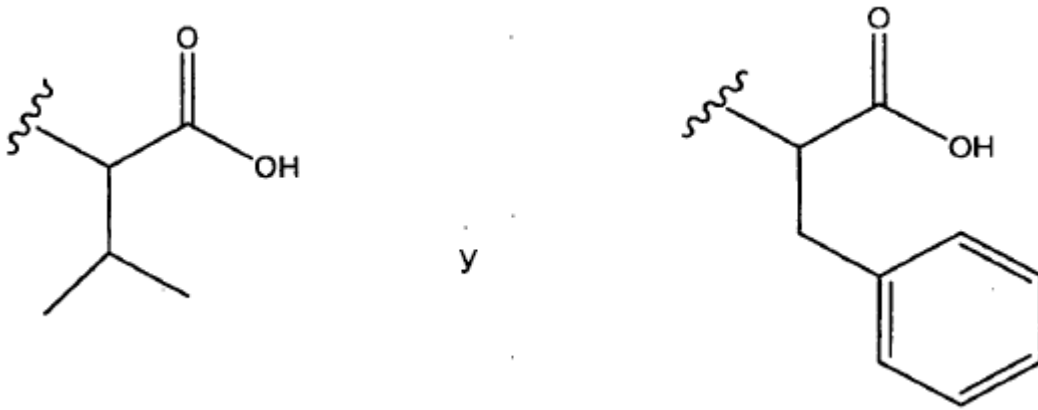


15

en el cual  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ , X, Q, y Z son como se definieron previamente;

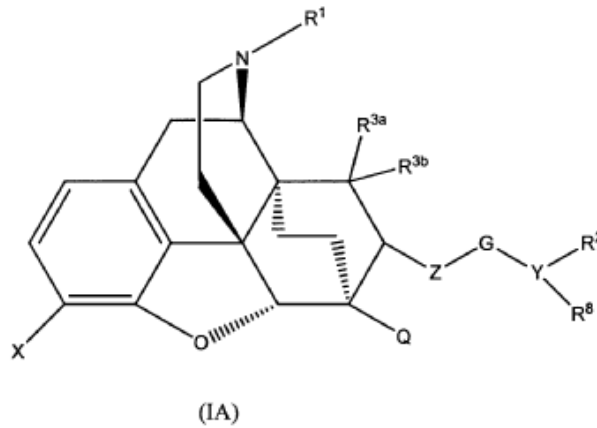
G es NH;

20  $R^{15}$  se selecciona de  $-(OCH_2CH_2)_s-O$ alquilo( $C_1-C_6$ ),



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

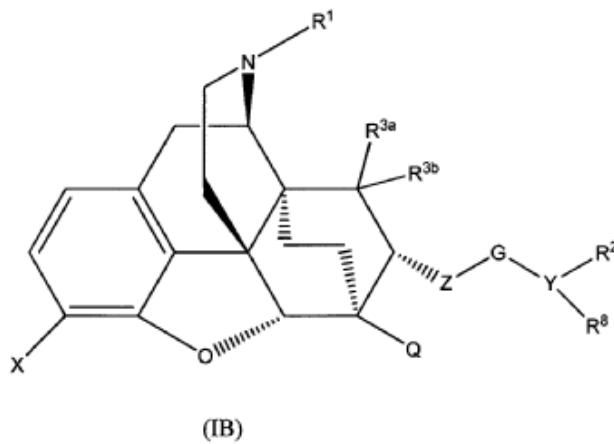
5 La presente invención proporciona además compuestos de Fórmula I(A):



en el cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^8$ , G, X, Q, Y, y Z son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

10

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I(B):



15

en el cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^8$ , G, X, Q, Y, y Z son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I en el cual:

$R^1$  es  $CH_3$  o ciclopropilo;

20

X se selecciona de F, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

Un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar compuestos de la invención nuevos que tienen actividad antagonista en el receptor ORL-1 que es mayor que la de los compuestos actualmente disponibles, por ejemplo, JTC-801 (descrito en 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 WO 98/54168; y Kawamoto et al., "Discovery of the first potent and selective small molecule opioid receptor-like (ORL-1) 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).

Algunos compuestos de la invención tienen actividad antagonista en los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$  que es mayor que la de los compuestos actualmente disponibles, por ejemplo, morfina.

Algunos compuestos de la invención tienen tanto: (i) actividad antagonista en el receptor ORL-1, como (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$ . Algunos compuestos de la invención tienen: (i) actividad antagonista en el receptor ORL-1; y (ii) actividad agonista en el receptor  $\mu$ . Algunos compuestos de la invención tienen: (i) actividad antagonista en el receptor  $\mu$  y (ii) actividad agonista en el receptor  $\kappa$ . Algunos compuestos de la invención tendrán: (i) actividad antagonista en el receptor ORL-1; (ii) actividad antagonista en el receptor  $\mu$ ; y (iii) actividad agonista en el receptor  $\kappa$ . Algunos compuestos de la invención tendrán: (i) actividad antagonista en el receptor  $\mu$  o (ii) actividad agonista en el receptor  $\kappa$  y (iii) actividad antagonista en el receptor  $\delta$ .

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como analgésicos; antiinflamatorios; diuréticos; anestésicos; agentes neuroprotectores; anti-hipertensos; ansiolíticos; agentes para el control del apetito; reguladores de la audición; antitusivos; anti-asmáticos; anti-epilépticos; anti-convulsivos; moduladores de la actividad locomotora; moduladores del aprendizaje y la memoria; reguladores de la liberación del neurotransmisor; moduladores de la liberación de hormonas; moduladores de la función renal; anti-depresivos; agentes para tratar la pérdida de memoria debido a la enfermedad de Alzheimer u otras demencias; agentes para tratar la abstinencia al alcohol y/o la toxicomanía; agentes para controlar el equilibrio hídrico o la secreción de sodio; agentes para tratar las afecciones de la presión arterial, UI, úlceras, EII, SII, diarrea, estreñimiento, afecciones adictivas, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, ACV, convulsiones, afecciones pruríticas, psicosis, afecciones cognitivas, déficits de la memoria, función cerebral restringida, enfermedad de Huntington, ELA, demencia, retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, disquinesia, y/o depresión (cada una de ellas, denominada "afección").

La presente invención se refiere, además, a compuestos para uso en el tratamiento de una afección, que comprende administrar a una persona que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, la afección es dolor (dolor crónico o agudo). Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar el dolor crónico. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es un antagonista del receptor ORL-1. En otras realizaciones, el compuesto de la invención es un agonista en uno o más de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$ . En otras realizaciones, el compuesto de la invención es tanto un antagonista del receptor ORL-1 como un agonista en uno o más de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$ . En otras realizaciones, el compuesto de la invención es un antagonista del receptor ORL-1 como un agonista del receptor  $\mu$ . En algunas realizaciones no limitantes, el compuesto de la invención produce menores efectos secundarios y/o efectos secundarios menos severos que los compuestos opioides analgésicos actualmente disponibles cuando se administran en dosis que producen niveles equivalentes de analgesia y/o anti-hiperalgesia.

En algunas realizaciones no limitantes, el compuesto de la invención exhibe una curva de respuesta a la dosis sustancialmente lineal, de forma tal que la curva de respuesta a la dosis en forma de campana que se observa para la mayoría de los analgésicos opioides (es decir, dosis bajas y altas no producen analgesia significativa, mientras que las dosis medias producen analgesia) no se observa para el compuesto de la invención. Por lo tanto, se espera que sea más fácil valorar una dosis efectiva del compuesto de la invención en un paciente que una dosis de los analgésicos opioides convencionales. Se espera, además, que el compuesto de la invención produzca analgesia y/o anti-hiperalgesia efectiva en un paciente que se ha vuelto tolerante a los opioides convencionales y para quien un opioide convencional ya no es un tratamiento efectivo. Se espera que un compuesto de la invención produzca analgesia y/o anti-hiperalgesia efectiva en dosis que no inducen efectos secundarios como depresión respiratoria en pacientes para quienes una dosis de un opioide convencional que es suficientemente alta para ser un tratamiento efectivo también induce efectos secundarios significativos como la depresión respiratoria.

La presente invención se refiere a compuestos para uso en la prevención de una afección, que comprende administrar a un animal que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención preventiva de una afección.

Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos análogos de buprenorfina útiles para tratar o prevenir el estreñimiento, preferiblemente el estreñimiento inducido por un receptor opioide  $\mu$ . Más específicamente, la presente

invención se refiere a compuestos de Fórmula I a continuación y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de estos que tienen actividad como antagonistas del receptor  $\mu$  (colectivamente, denominados en la presente "compuestos de la invención", e individualmente "compuesto de la invención"). En algunas realizaciones, se espera que los compuestos de la invención tengan actividad doble como antagonistas del receptor  $\mu$  y agonistas del receptor  $\kappa$ . En otras realizaciones, se espera que los compuestos de la invención tengan una actividad en el cual sean antagonistas del receptor  $\mu$ , agonistas del receptor  $\kappa$  y antagonistas del receptor  $\delta$ , e inactivos en los receptores ORL-1. En aún otras realizaciones, se espera que algunos compuestos de la invención tengan una actividad en el cual sean antagonistas del receptor  $\mu$ , agonistas del receptor  $\kappa$  y antagonistas del receptor  $\delta$  y antagonistas del receptor ORL-1. En otras realizaciones, se espera que algunos compuestos de la invención tengan una actividad en el cual sean antagonistas del receptor  $\mu$ , agonistas del receptor  $\kappa$  y antagonistas del receptor  $\delta$  y agonistas parciales del receptor ORL-1. Algunos compuestos de la invención se restringen sustancialmente al tracto GI.

Los compuestos de la invención que tienen actividad del antagonista  $\mu$  y se restringen sustancialmente al tracto GI reducirán o evitarán significativamente el estreñimiento que de lo contrario se produciría en un paciente como resultado del tratamiento con un agonista  $\mu$ . En una realización, la reducción o prevención del estreñimiento se logra sin reducir el efecto analgésico deseado del agonista  $\mu$ . Los compuestos de la invención que también exhiben actividad del agonista  $\kappa$  deberían estimular, además, la motilidad GI mediante un mecanismo mediado por un receptor no  $\mu$ .

La presente invención se refiere a compuestos para tratar una afección en un animal. En algunas realizaciones, la afección tratado será dolor (dolor agudo o crónico). La presente invención se refiere, además, a compuestos para tratar o prevenir el estreñimiento, preferiblemente el estreñimiento asociado con una terapia con un agonista opioide  $\mu$ , mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención. En una realización, el compuesto de la invención es un antagonista  $\mu$  que se restringe sustancialmente al tracto GI. En otra realización, el compuesto de la invención es un antagonista  $\mu$  y un agonista  $\kappa$  y se restringe sustancialmente al tracto GI. En otra realización, el procedimiento comprende coadministrar a un paciente tanto una cantidad efectiva del compuesto de la invención que es un antagonista  $\mu$  y se restringe sustancialmente al tracto GI, como una cantidad analgésicamente efectiva de un agonista  $\mu$ . En otra realización, el procedimiento comprende coadministrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención que es un antagonista  $\mu$  y un agonista  $\kappa$ , que se restringe sustancialmente al tracto GI, y una cantidad analgésicamente efectiva de un agonista  $\mu$ .

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención mezclada con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones son útiles para tratar o prevenir una afección en un animal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse como formulaciones de liberación inmediata, o como formulaciones de liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse mediante la administración de un número de vías diferentes conocidas en la técnica, que incluyen, a modo no taxativo, las vías oral, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosa, rectal, por inhalación o tópica (particularmente en oídos, nariz, ojos o piel).

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

La invención también se refiere a un kit que comprende un contenedor que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

## DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra una latencia de sacudida de cola en ratas antes de la administración del fármaco (BL), y 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración subcutánea (s.c.) de salina, 6 mg/kg de morfina o 0,1; 0,3; 1,0; o 3,0 mg/kg del compuesto 22.

La Figura 2 muestra la latencia de placa caliente en ratas antes de la administración del fármaco (BL) y 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración subcutánea (s.c.) de salina, 6 mg/kg de morfina o 0,1; 0,3; 1,0; o 3,0 mg/kg de Compuesto 22.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la invención son análogos de buprenorfina nuevos. Son útiles para tratar uno o más afecciones, como el dolor o el estreñimiento. Los compuestos de la invención pueden tener una responsabilidad reducida por desarrollar tolerancia analgésica y dependencia física.

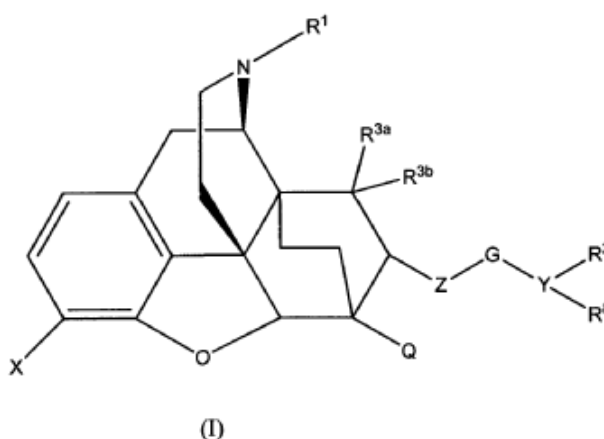
Los compuestos de la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de receptores OR-1 central o periféricamente o ambas. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) central o periféricamente o ambas. La respuesta farmacodinámica puede atribuirse al compuesto que estimula (agoniza) o inhibe (antagoniza) uno o más receptores.

5 Algunos compuestos de la invención pueden inhibir (o antagonizar) el receptor ORL-1, mientras que también estimulan (o agonizan) uno o más de otros receptores (por ejemplo, como un agonista  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$ ). Los compuestos de la invención que tienen actividad agonista pueden ser agonistas completos o parciales.

10 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con al menos un agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser, a modo no taxativo, un agonista opioide  $\mu$ , un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un inhibidor de la Cox-II, un antiemético, un bloqueador B-adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador del canal de  $Ca^{2+}$ , un agente anticancerígeno o una mezcla de estos.

15 Varios objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

La presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



20 en el cual

25  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

30  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenoilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenoilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, -CN, -SH, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-

C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), biccloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (biccloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), biccloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (biccloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), biccloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (biccloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), biccloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (biccloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), biccloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (biccloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), biccloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (biccloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), biccloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (biccloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), biccloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (biccloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

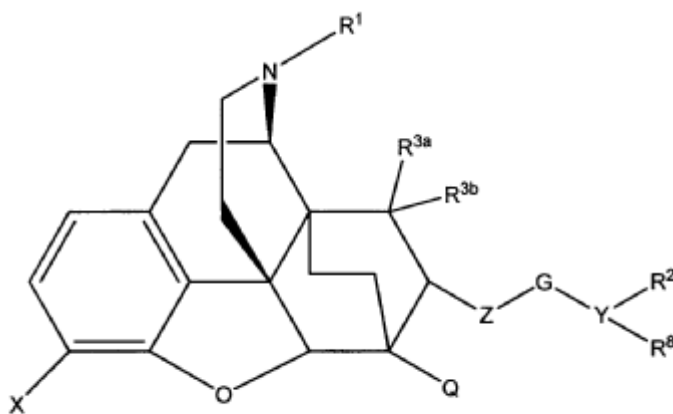
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

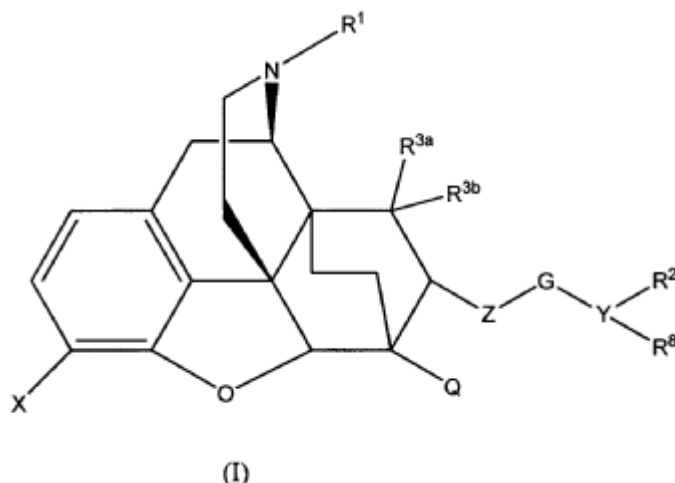
s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I:



(I)



5 en el cual

$R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup> y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

$R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, -CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

en el cual al menos uno de  $R^2$  y  $R^8$  es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, -NHC(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^4$  es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-

$R^7$  se selecciona de hidrógeno o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

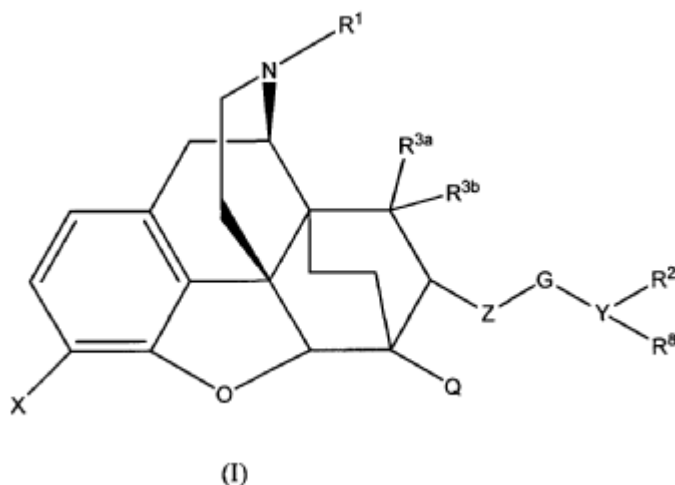
$R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);



R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup> y heteroarilo-(de 5 a 12 miembros);

- 5 G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NH, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;
- R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 10 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), o (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;
- 15 Q se selecciona de OH, -(C<sub>1</sub>-Cl)alcoxi, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup> u -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- 20 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;
- m es un número entero 1, 2 o 3;
- 25 n es un número entero 0, 1 o 2;
- p es un número entero 0, 1 o 2;
- s es un número entero 1, 2, 3, 4 o 5;
- 30 siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, Z no esté sustituido, y G sea O, entonces tanto:
- a) R<sup>1</sup> se selecciona de;
- 35 i. hidrógeno, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o tetrazolil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; o
- 40 ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cicloalquilo, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), o heteroaril(de 5 a 12 miembros)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOR<sup>7</sup>, y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> siempre que NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> sea diferente de NH<sub>2</sub> o -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- o
- 45 b) al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de:
- i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-S O<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- 50 ii. -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-(de 5 a 12 miembros)bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, o naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- 65

- iii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), o alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y -C(O)NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; o
- iv. 2,3-dihidroxiopropilo; o
- v. 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o dos grupos alquilo, o
- vi. -C(=O)NH<sub>2</sub> o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NH<sub>2</sub>;
- o
- c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> sean ambos hidrógeno, Z esté sustituido, G sea O, e Y sea un enlace directo, entonces R<sup>2</sup> es diferente de hidrógeno;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.
- La presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula I:



- en el cual
- R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;
- R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12

miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo y naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo),  
 5 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10 alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-  
 Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -  
 C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12  
 15 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-  
 (de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -  
 C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros),  
 (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12  
 20 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-  
 25 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(  
 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxí(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-  
 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  
 (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-  
 25 alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros),  
 (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo-(de 3 a 12 miembros))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heterociclo(de  
 3 a 12 miembros))-alcoxí(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo),  
 30 hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>),  
 (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-  
 C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12  
 35 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12  
 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno  
 40 al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),  
 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>), alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o  
 (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>),  
 50 alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(  
 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxí-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 55 cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-  
 C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros),  
 (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos  
 60 bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12  
 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales  
 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que  
 65 consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -  
 COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12

miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

10 R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, 15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

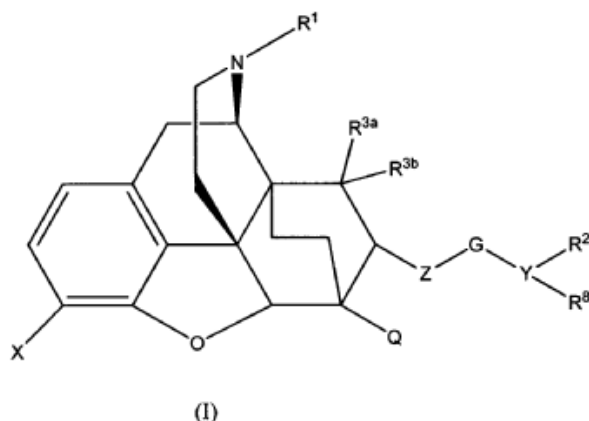
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

35 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

40 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



45 en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

5 R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

45 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

60 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

65 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{12}$ ), alquino-( $C_2-C_{12}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalqueno-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquilo-( $C_6-C_{14}$ ), (bicicloalquil( $C_6-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalqueno-( $C_7-C_{14}$ ), (bicicloalqueno( $C_7-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalqueno-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalqueno( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo,  $-C(\text{halo})_3$ ,  $-CH(\text{halo})_2$ ,  $-CH_2(\text{halo})$ , alquilo-( $C_1-C_6$ ), haloalquilo-( $C_1-C_6$ ), alqueno-( $C_2-C_6$ ), alquino-( $C_2-C_6$ ), hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, bencilo,  $NH_2$ ,  $-NH$ alquilo( $C_1-C_6$ ), CN, SH,  $OR^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ , cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo( $C_1-C_6$ )-;

20  $R^{14}$  se selecciona de  $-COOR^7$ , alquil-( $C_1-C_6$ )-CO- $OR^7$ ,  $-C(=O)$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $COOR^7$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $C(=O)$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $COOR^7$ ,  $CONH_2$ , alquil( $C_1-C_6$ )- $CONH$ -;

G se selecciona de  $-OCO-$ ,  $-C(=O)$ ,  $NR^9$ ,  $NR^1$ , S, SO, y  $SO_2$ ;

25  $R'$  es  $-C(=O)$ alquilo( $C_1-C_6$ ) o  $-SO_2$ alquilo( $C_1-C_6$ );

30 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), dihidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), halógeno,  $-NH_2$ ,  $-NR^2(C=O)R^{12}$ ,  $CONR^{12}R^{13}$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $CONH_2$ , alquil-( $C_1-C_6$ )-COOH,  $-COOH$ ,  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )-COOH,  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $CONH_2$ , alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{10}$ ), alquino-( $C_2-C_{10}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -OH,  $-(CH_2)_p$ CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y  $-NH-SO_2R^9$ , cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-;

40 Q se selecciona de OH, alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2CH_2O)_s$ -alquilo( $C_1-C_6$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -OH,  $-O(C=O)R^9$ ,  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $COOR^7$ ,  $-NH$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $COOR^7$ ,  $-O-C(O)$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $C(O)OR^7$ ,  $-NH-C(O)$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $C(O)OR^7$ ,  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NH$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-O-C(O)$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NH-C(O)$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $C(O)NR^9R^{10}$  y  $R^{14}$ ;

Z es  $-(CH_2)_m$ , opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-( $C_1-C_6$ );

45 Y es  $-(CH_2)_n$ -CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces  $R^8$  esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

50 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

siempre que cuando X sea OH o alcoxi-( $C_1-C_6$ ), Q sea OMe, Z no esté sustituido, G sea OCO, e Y sea un enlace directo, entonces tanto:

60 a)  $R^1$  se selecciona de:

i. hidrógeno, o alcoxi( $C_1-C_{10}$ ) o tetrazolil-alquilo( $C_1-C_6$ ), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-( $C_1-C_6$ ), OH, halo,  $-C(\text{halo})_3$ ,  $-CH(\text{halo})_2$ ,  $-CH_2(\text{halo})$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $COOR^7$ ,  $-COOR^7$ ,  $NH_2$ ,  $-NH$ alquilo( $C_1-C_6$ ),  $NR^9R^{10}$ , CN,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9COR^{10}$ ,  $SR^{11}$ , anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoil-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (de 3 a 12 miembros)heterociclo alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>, siempre que NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> sea diferente de NH<sub>2</sub> o -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y SR<sup>11</sup> sea diferente de SH;

o

b) R<sup>2</sup> se selecciona de:

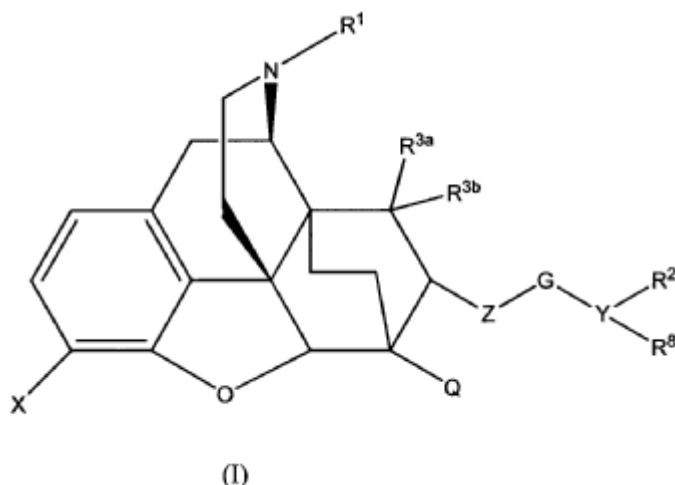
i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CONHR<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NHR<sup>6</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoil-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalquenoil-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquenoil-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoil-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> sean ambos hidrógeno, Z esté sustituido, G sea O, e Y sea un unlace, entonces R<sup>2</sup> es diferente de hidrógeno.

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

Adicionalmente, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se  
 10 seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenoilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenoilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan  
 20 independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros),



(heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

5 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

25 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

30 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

45 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

50 G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

65 Q se selecciona de OH, -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-

$C(O)$ -alquilo( $C_1$ - $C_6$ )- $C(O)OR^7$ ,  $-NH-C(O)$ -alquilo( $C_1$ - $C_6$ )- $C(O)OR^7$ ,  $-O$ -alquilo( $C_1$ - $C_6$ )- $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NH$ -alquilo( $C_1$ - $C_6$ )- $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-O-C(O)$ -alquilo( $C_1$ - $C_6$ )- $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NH-C(O)$ -alquilo( $C_1$ - $C_6$ )- $C(O)NR^9R^{10}$  y  $R^{14}$ ;

Z es  $-(CH_2)_m-$ , opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo- $(C_1-C_6)$ ;

Y es  $-(CH_2)_n-CH$  o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces  $R^8$  esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

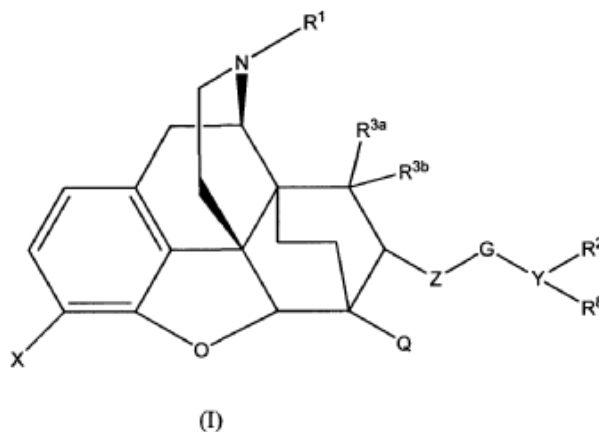
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

$R^1$  se selecciona de

c) hidrógeno, o alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ ) o tetrazolil-alquilo- $(C_1-C_6)$ ; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo- $(C_1-C_6)$ , OH, halo,  $-C(\text{halo})_3$ ,  $-CH(\text{halo})_2$ ,  $-CH_2(\text{halo})$ , alquilo- $(C_1-C_6)-COOR^7$ ,  $-COOR^7$ ,  $NH_2$ ,  $-N$ Halquilo( $C_1-C_6$ ),  $NR^9R^{10}$ , CN,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9COR^{10}$ ,  $SR^{11}$ , anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

d) alquilo- $(C_1-C_{10})$ , alqueno- $(C_2-C_{12})$ , alquino- $(C_2-C_{12})$ , cicloalquilo- $(C_3-C_{12})$ , cicloalqueno- $(C_4-C_{12})$ , (cicloalquilo( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , (de 3 a 12 miembros)heterociclo-alquilo( $C_1-C_6$ ), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo- $(C_1-C_6)-COOR^7$ ,  $-COOR^7$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9COR^{10}$ , y  $SR^{11}$ , siempre que  $NR^9R^{10}$  sea diferente de  $NH_2$  o  $-N$ Halquilo( $C_1-C_6$ ), y  $SR^{11}$  sea diferente de  $SH$ ;

$R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo- $(C_1-C_{10})$ , alqueno- $(C_2-C_{12})$ , alquino- $(C_2-C_{12})$ , alcoxi- $(C_1-C_{10})$ ,  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2CH_2O)_s$ -alquilo( $C_1-C_6$ ),  $NH_2$ ,  $-N$ Halquilo( $C_1-C_6$ ), CN,  $-CONR^5R^6$ , alquilo- $(C_1-C_6)-CO-NR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ , alquilo- $(C_1-C_6)-CO-OR^7$ , alcoxi- $(C_1-C_6)-COOR^7$ , cicloalquilo- $(C_3-C_{12})$ , (cicloalquilo( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , cicloalqueno- $(C_4-C_{12})$ , (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , bicicloalquilo- $(C_6-C_{14})$ , (bicicloalquilo( $C_6-C_{14}$ ))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , tricicloalquilo- $(C_8-C_{20})$ , (tricicloalquilo( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , bicicloalqueno- $(C_7-C_{14})$ , (bicicloalqueno( $C_7-C_{14}$ ))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , tricicloalqueno- $(C_8-C_{20})$ , (tricicloalqueno( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo- $(C_1-C_6)$ , fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH,  $(=O)$ , halo,  $-C(\text{halo})_3$ ,  $-CH(\text{halo})_2$ ,  $-CH_2(\text{halo})$ , alquilo- $(C_1-C_6)$ ,

haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 5 N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquencil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquencil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquencil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquencil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquencil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, -CONHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>8</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

25 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

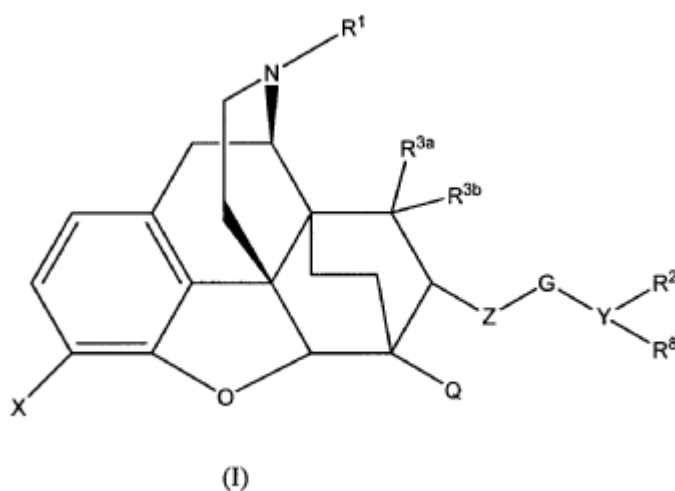
30 n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

35 s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

40 La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



en el cual

45 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo (de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

5 R<sup>2</sup> es:

g) alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-  
 10 alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -  
 (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>,  
 -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo (de 5 a 12  
 15 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo (de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-  
 (de 5 a 12 miembros), ariloxi (de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -  
 C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril (de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (de 5 a 12 miembros), ariloxi-  
 20 (de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O), NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>,  
 (heteroaril (de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo (de 3 a 12 miembros), (heterociclo (de 3 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicloheterociclo (de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo (de 7 a 12 miembros))-  
 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

h) alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>),  
 25 bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo (de 5 a 12  
 miembros), (aril (de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico (de 7 a 12 miembros), arilo  
 bicíclico (de 7 a 12 miembros), heteroarilo (de 5 a 12 miembros), heterociclo (de 3 a 12 miembros),  
 bicloheterociclo (de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-  
 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-  
 30 C<sub>20</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico (de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico (de 7 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril (de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo (de 3 a 12 miembros))-  
 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicloheterociclo (de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y naftilo; cada uno de los cuales está  
 sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de the grupo que consiste en  
 CONHR<sup>6</sup>, dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>,  
 35 alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-  
 NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo (de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo (de 5 a 12 miembros), -NH-  
 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-  
 40 C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -  
 C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo (de 5 a 12 miembros), (heteroaril (de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heterociclo (de 3 a 12 miembros), (heterociclo (de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicloheterociclo (de 7 a 12  
 miembros), y (bicloheterociclo (de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

i) alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), y alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos  
 45 sustituyentes que se seleccionan independientemente de the grupo que consiste en CONHR<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-  
 CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo (de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo (de 5 a  
 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-  
 50 OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; o

j) 2,3-dihidroxiopropilo; o

k) 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o dos grupos  
 55 alquilo, o

l) -C(=O)NH<sub>2</sub> o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 60 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>),  
 (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-  
 C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (de 5 a 12 miembros), (aril (de 5 a 12  
 65 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico (de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico (de 7 a 12  
 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico (de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico (de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquencil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquencil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquencil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquencil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquencil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquencil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -

COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C-O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

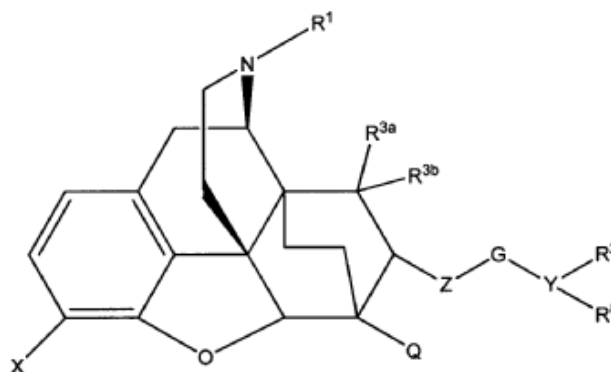
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenal(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12

miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))alquil(sulfonil)alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-; siempre que al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)bicicloalquenilo, (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);



R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

35 G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NR<sup>9</sup>, NR<sup>1</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, COOH, -COOH, -Oalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -Oalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

45 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>, -Oalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>7</sup>, -Oalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

55 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

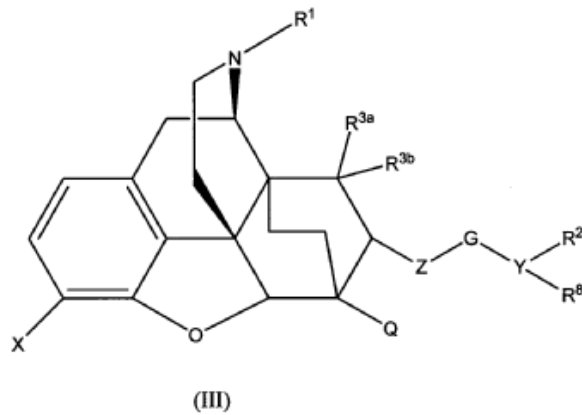
60 n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

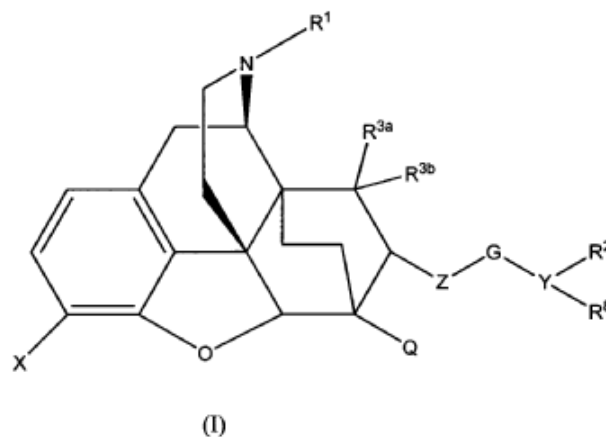
65 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente invención proporciona además compuestos novedosos de Fórmula III:



- 5 en el cual
- X es OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 10 Q es OMe;
- Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;
- G es -OCO-;
- 15 Y es -CH;
- R<sup>8</sup> es NH<sub>2</sub>;
- 20 R<sup>2</sup> es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OH, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 25 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son ambos hidrógeno;
- m es un número entero 1 o 2;
- 30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



- 35 en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos

5 bicíclico(de 7 a 12 miembros)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales  
10 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, y R<sup>14</sup>;

35 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

45 siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, Z no esté sustituido, y G sea O, entonces tanto:

a) R<sup>1</sup> se selecciona de;

50 iii. hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

55 iv. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquilenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>;

o

b) al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de:

65

iii. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo-(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-metil-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida, o acetimidamida;

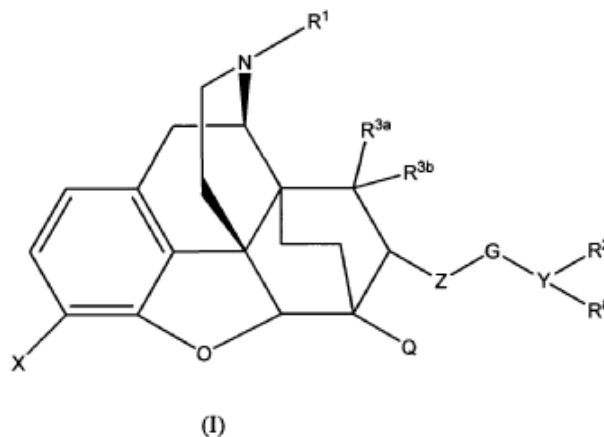
iv. hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenoil-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalquenoil-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquenoil-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o

c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoil-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinoil-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenoil-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinoil-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, - (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo y naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

65

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

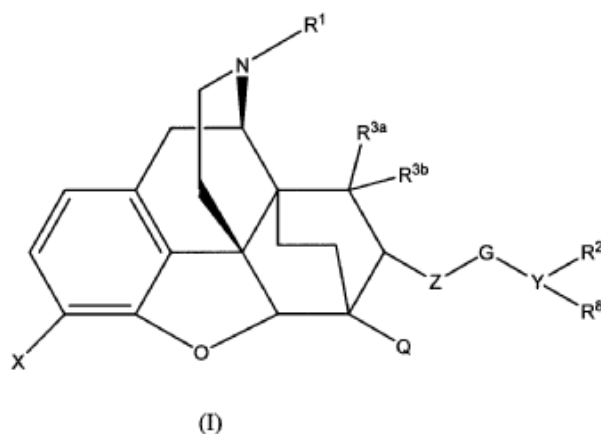
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

Además, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

5  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

30  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

40  $R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

45  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

50  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);



R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

5 G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

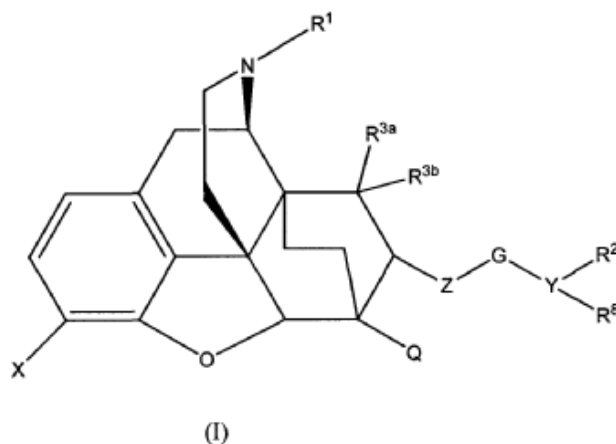
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

30 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

35 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



40 en el cual

45 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

50

5  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

30  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

40  $R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

45  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

50 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

10 R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>; siempre que Q no es OMe;

25 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

30 m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

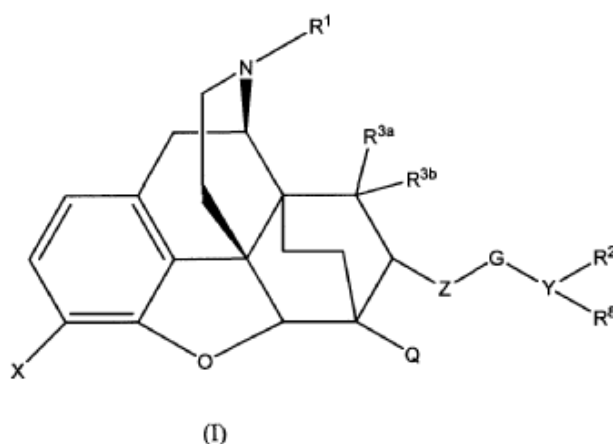
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

35 s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

40 Además, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

45 R<sup>1</sup> se selecciona de

c) hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

5 d) alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>;

10 R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

35 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

45 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

50 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenilo, alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

60 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-

5 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, -CONHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>8</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

25 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

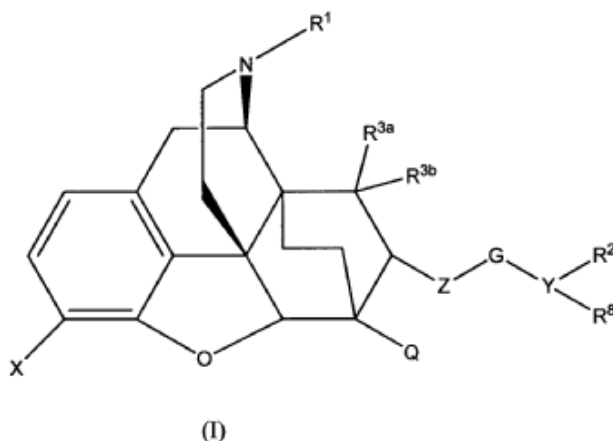
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

40 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

45 La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



50 en el cual

$R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ((C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)cicloalqueno)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

Al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de:

c) alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>-N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>; o

d) hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20  $R^{14}$  se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

25 R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

40 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

45 m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

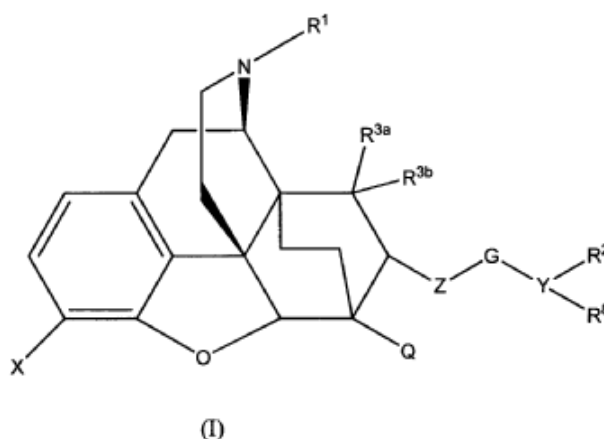
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

50 s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

55 La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan  
10 independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que  
25 consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); siempre que al menos uno de  $R^{3a}$  o  $R^{3b}$  se selecciona de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

40  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

50  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);



$R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico-(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20  $R^{14}$  se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

25 G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, NR', S, SO, y SO<sub>2</sub>;

30 R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

45 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

50 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

55 m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

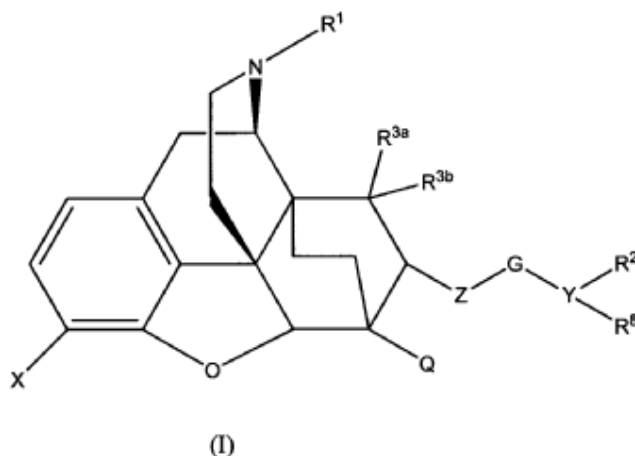
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

60 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

65 La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

35  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

40  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), ((C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))bicicloalqueno-(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

45  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

50

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

35 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

40 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

45 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

50 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

55 siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y Q sea OMe, y G sea O, entonces tanto:

a) R<sup>1</sup> se selecciona de;

60 i. hidrógeno, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

65 ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-

alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>;

5 o

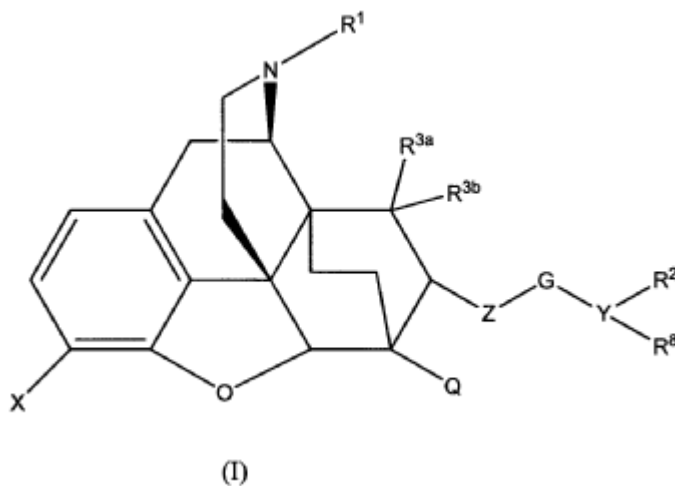
b) al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de:

10 i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
15 (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
(sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
(heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
(bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente  
sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O),  
halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-  
(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>;

20 ii. hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>),  
25 tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos  
bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de  
3 a 12 miembros), -(de 7 a 12 miembros) bicicloheterociclo, fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido  
con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>; o

30 c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>7</sub>-  
C<sub>10</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



35 en el cual

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-  
(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5  
40 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12  
miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se  
seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -  
CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12  
45 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>), alquil-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo y naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

X se selecciona de hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

5 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

10 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

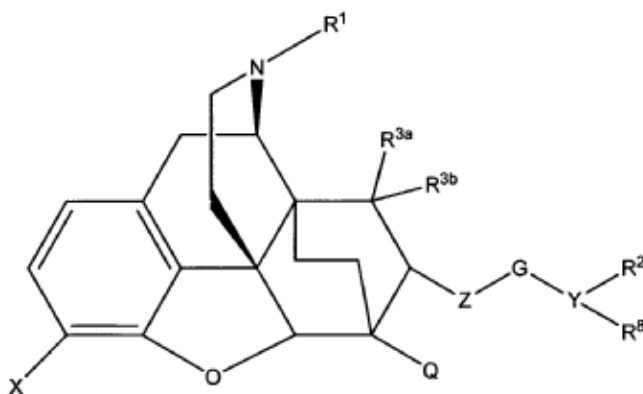
15 n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



25 en el cual

30 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

40 R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), ((C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)bicicloalquenil)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), ((C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>)tricicloalquenil)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

5 dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

15 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

25 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

35 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

40 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

55 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

60 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

65 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

Y es  $-(CH_2)_n-CH-$  o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces  $R^8$  esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

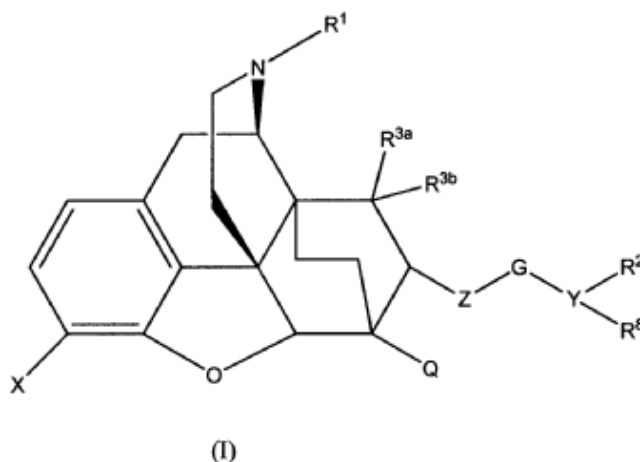
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:



en el cual

$R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{12}$ ), alquino-( $C_2-C_{12}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), cicloalqueno-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (cicloalquenoil( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-( $C_1-C_6$ ), OH, halo,  $-C(\text{halo})_3$ ,  $-CH(\text{halo})_2$ ,  $-CH_2(\text{halo})$ ,  $NH_2$ ,  $NH\text{alquilo}-(C_1-C_6)$ ,  $NR^9R^{10}$ , CN,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9COR^{10}$ ,  $SR^{11}$ , anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{12}$ ), alquino-( $C_2-C_{12}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ),  $-(OCH_2CH_2)_5-O\text{alquilo}(C_1-C_6)$ ,  $NH_2$ ,  $NH\text{alquilo}-(C_1-C_6)$ , CN,  $-CONR^5R^6$ ,  $-(\text{alquil}(C_1-C_6)-CO-NR^5R^6)$ ,  $-COOR^7$ ,  $\text{alquil}(C_1-C_6)-CO-OR^7$ , cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalqueno-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalquenoil( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalquilo-( $C_6-C_{14}$ ), (bicicloalquil( $C_6-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalquilo-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicicloalqueno-( $C_7-C_{14}$ ), (bicicloalquenoil( $C_7-C_{14}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), tricicloalqueno-( $C_8-C_{20}$ ), (tricicloalquenoil( $C_8-C_{20}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo,  $-C(\text{halo})_3$ ,  $-CH(\text{halo})_2$ ,  $-CH_2(\text{halo})$ , alquilo-( $C_1-C_6$ ), haloalquilo-( $C_1-C_6$ ), alqueno-( $C_2-C_6$ ), alquino-( $C_2-C_6$ ), hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), dihidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), fenilo, bencilo,  $NH_2$ ,  $NH\text{alquilo}-(C_1-C_6)$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $NH\text{alquil}(C_1-C_6)-R^{14}$ , CN, SH,  $OR^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-(\text{alquil}(C_1-C_6)-CO-NR^5R^6)$ ,  $-COOR^7$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $CO-OR^7$ , cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), bicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo( $C_1-C_6$ );

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{10}$ ), alquino-( $C_2-C_{10}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), OH, hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ),  $-C(\text{halo})_3$ ,  $-CH(\text{halo})_2$ , o  $-CH_2(\text{halo})$ , o forman juntos (=O);



5  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

15  $R^7$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

25 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

45  $R^{14}$  se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

50 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

55 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>; siempre que Q no es OMe;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

60 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

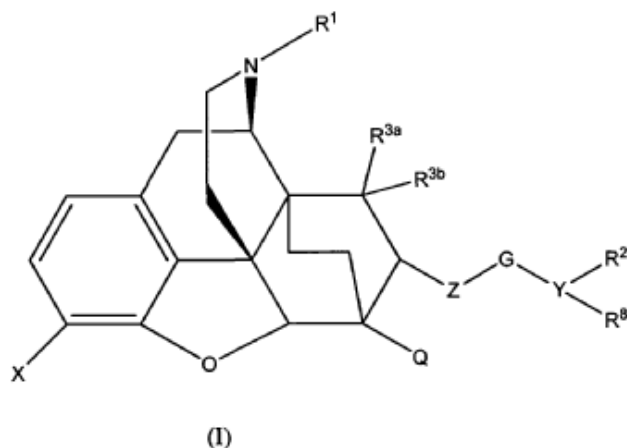
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

65 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

5 Además, la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



en el cual

10 R<sup>1</sup> se selecciona de

c) hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

d) alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, y SR<sup>11</sup>;

25 R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

45 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

50 R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno(C<sub>4</sub>-

5 C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

10 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

25 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

40 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

45 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>8</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

50 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

55 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

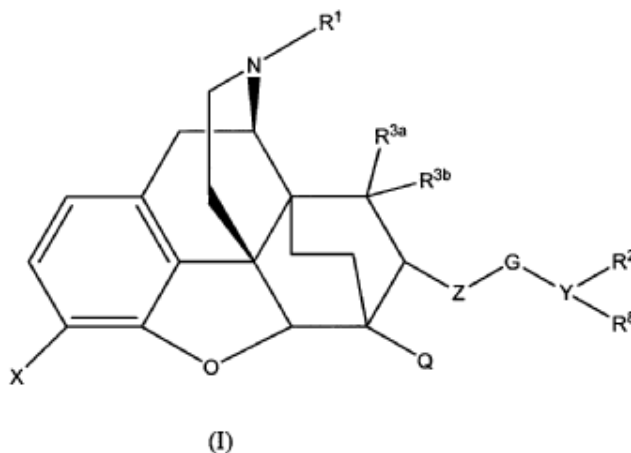
60

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

65 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción también se refiere a compuestos de Fórmula I:



5 en el cual

$R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

15

Al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de:

c) alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>;

25

d) hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, y alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), o forman juntos (=O);

45

R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenoil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenoil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenoil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

10 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquenil(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquenil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquenil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

35 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

40 G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

45 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

50 Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

55 m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

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

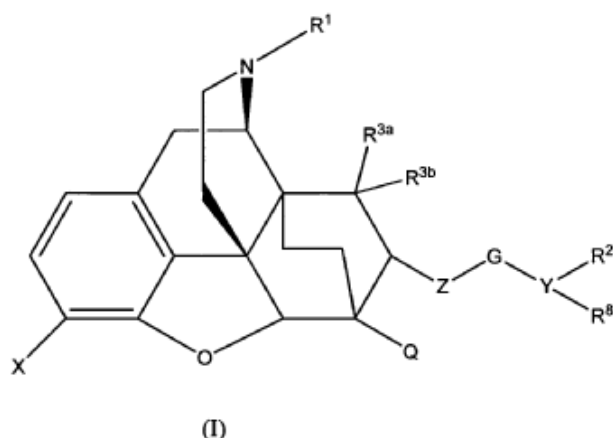
p es un número entero 0, 1 o 2;

60 s es un número entero 1 a 13;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

La presente descripción se refiere además a compuestos de Fórmula I:

65



en el cual

5  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CN, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup>, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>14</sup>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); siempre que al menos uno de  $R^{3a}$  o  $R^{3b}$  se selecciona de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

40  $R^4$  se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

50  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalqueno-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), o (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalqueno-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalqueno(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalquil(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloalqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), (bicicloalqueno(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tricicloalqueno-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), (tricicloalqueno(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, NHalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 R<sup>14</sup> se selecciona de -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, NR<sup>9</sup>, S, SO, y SO<sub>2</sub>;

35 X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH-, CN y NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

40 Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH, -O(C=O)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

45 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

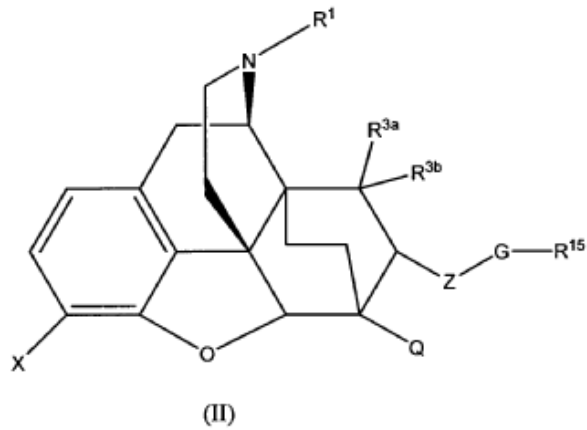
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

50 p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1 a 13;

55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

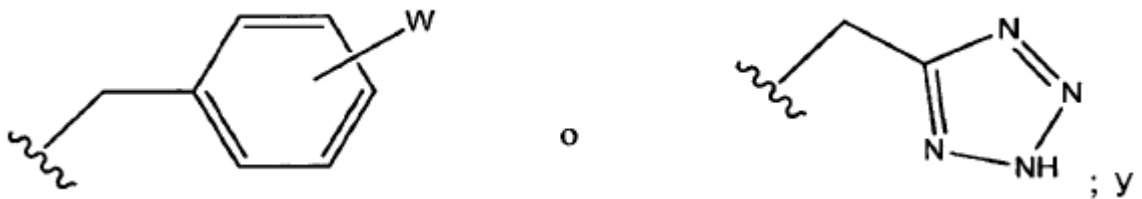
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I como se definió anteriormente, pero que tienen la Fórmula general II:



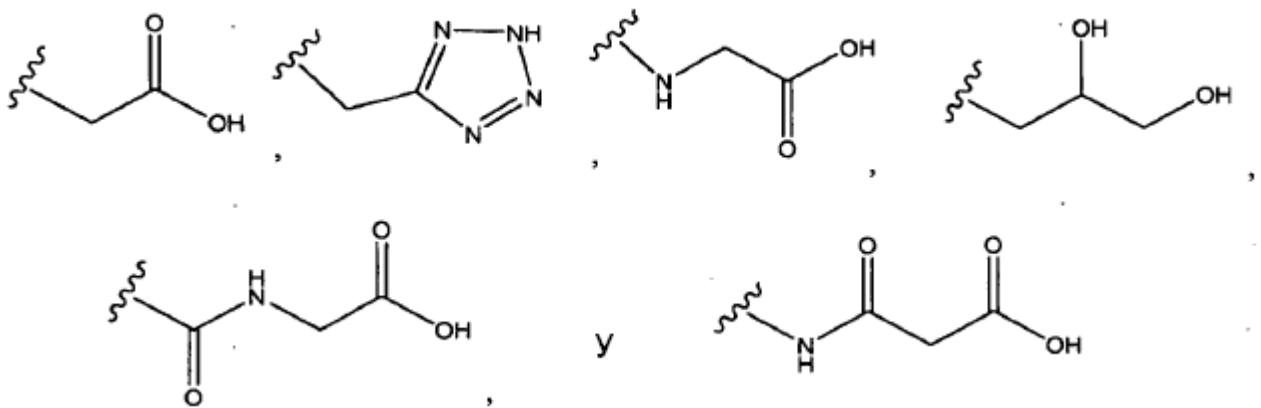
En el cual  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ , X, Q, y Z son como se definieron previamente;

5 G es O o  $NH_2$ ;

$R^{15}$  se selecciona de:



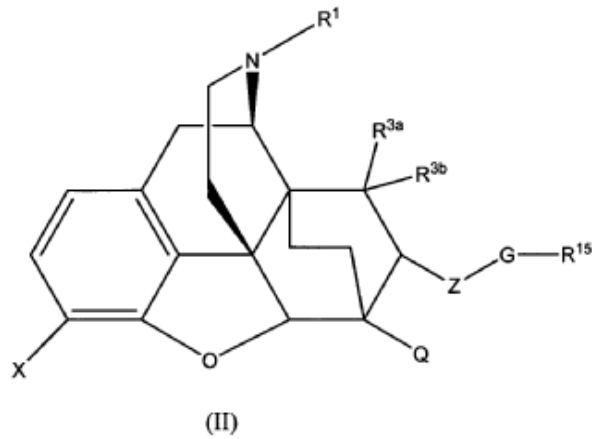
W se selecciona de:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I que tienen la Fórmula general II:





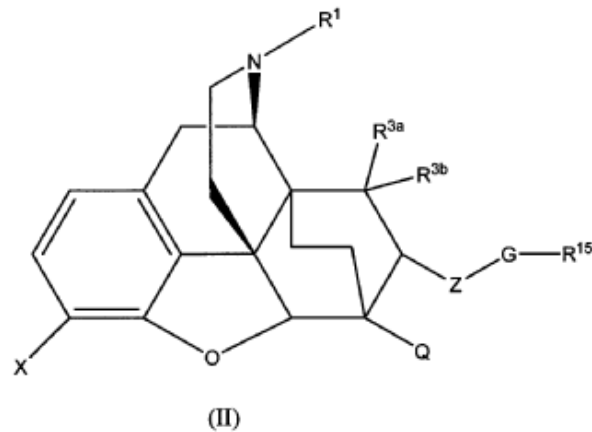
en el cual  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ , X, Q, y Z son como se definieron previamente;

5 G es O;

$R^{15}$  se selecciona de  $-(OCH_2CH_2)_s-Oalquilo(C_1-C_6)$ ,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

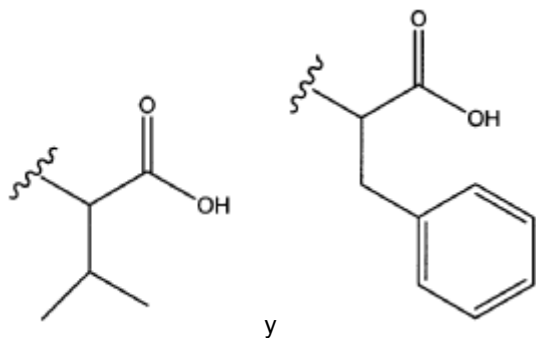
10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I que tienen la Fórmula general II:



15 en el cual  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ , X, Q, y Z son como se definieron previamente;

G es NH;

20  $R^{15}$  se selecciona de  $-(OCH_2CH_2)_s-Oalquilo(C_1-C_6)$ ,



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

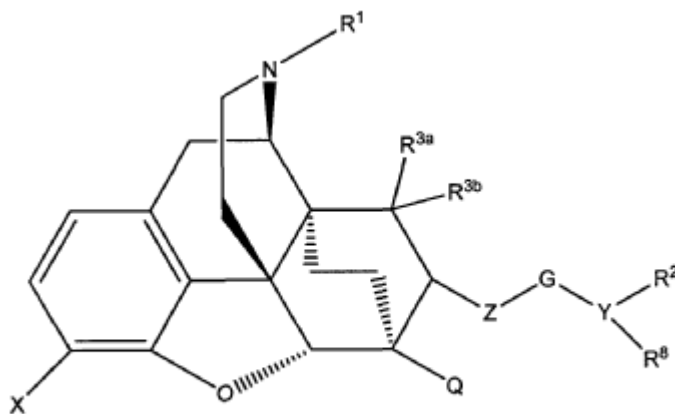
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula I en el cual:

R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> o ciclopropilmetilo;

X se selecciona de F, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

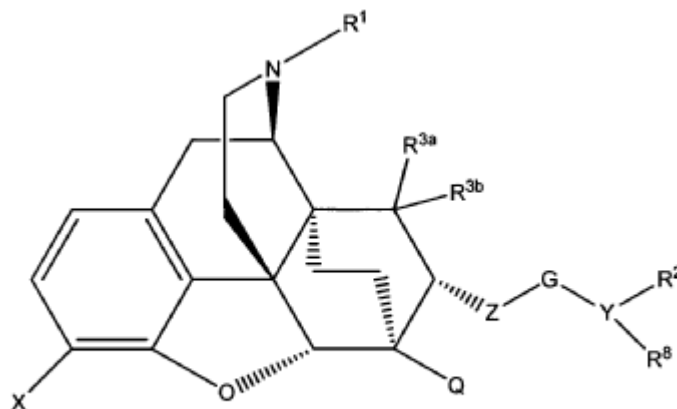
La presente invención proporciona además compuestos de Fórmula IA:



(IA)

en el cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>8</sup>, G, X, Q, Y, y Z son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula IB:



(IB)

en el cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>8</sup>, G, X, Q, Y, y Z son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, o isopropilo, y preferiblemente metilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

En otra realización, R<sup>1</sup> es -(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alqueno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en etenilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 5 En otra realización, R<sup>1</sup> es -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En otra realización, R<sup>1</sup> is (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 10 En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, y preferiblemente ciclopropilmetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otra realización, R<sup>1</sup> es arilo-(de 5 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 15 En una realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 20 En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 25 En una realización, ambos R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, SH, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 30 En otra realización, ambos R<sup>2</sup> are R<sup>8</sup> are que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 35 En una realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es -alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 40 En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es propinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 45 En una realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), y preferiblemente ciclobutilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 50 En una realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 55 En una realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es arilo-(de 5 a 12 miembros), y preferiblemente fenilo o naftalenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.

- 60 En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, NH<sub>2</sub>, CN, fenilo, -C(halo)<sub>3</sub>, y -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo.

65

- En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, NH<sub>2</sub>, CN, fenilo, -C(halo)<sub>3</sub>, -OC(halo)<sub>3</sub>, y -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo.
- 5 En una realización, ambos R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son arilo-(de 5 a 12 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.
- 10 En otra realización, ambos R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, fenilo, NH<sub>2</sub>, y CN.
- En otra realización, ambos R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> are bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, NH<sub>2</sub> y CN.
- 15 In uno embodiment, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> is (aril(de 5 a 12 miembros))-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil-opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.
- 20 En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> is fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.
- 25 En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> is bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.
- 30 En una realización, ambos R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> are (aril(de 5 a 12 miembros))-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil-opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.
- 35 En una realización, Y, R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> taken together are difenilpropil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.
- 40 En otra realización, ambos R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> are bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.
- 45 En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), y preferiblemente piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y -COOR<sup>7</sup>.
- 50 En una realización, al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> es hidrógeno.
- En otra realización, ambos R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> are hidrógeno.
- En otra realización, al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> es -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo.
- 55 En otra realización, al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo.
- En otra realización, al menos uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona de alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-
- 60 En otra realización, al menos uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona de
- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, o CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- 65 En otra realización, ambos R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2-$ .
- En otra realización, Y es  $-\text{CH}$ .
- 5 En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2-$  e Y es  $-\text{CH}$ .
- En otra realización, Y es un enlace directo.
- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2-$  e Y es un enlace directo.
- 10 En otra realización, Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}$ .
- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
- 15 En otra realización, Z es  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .
- En otra realización, Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}$  y Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  e Y es un enlace directo.
- 20 En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2-$  e Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}$ .
- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  e Y es  $-\text{CH}$ .
- 25 En otra realización, Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}$ .
- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
- En otra realización, Y es un enlace directo y Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
- 30 En otra realización, Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}$  y Z es  $-\text{CH}_2-$ .
- En otra realización, Y es  $-\text{CH}$  y Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
- 35 En otra realización, Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}$  y Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
- En otra realización, Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}$  y Z es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
- En otra realización, Y es  $-\text{CH}$  y al menos uno de  $\text{R}^2$  o  $\text{R}^8$  es fenilo.
- 40 En otra realización, Y es un enlace directo y  $\text{R}^2$  es bencilo.
- En otra realización, Y es  $-\text{CH}$  y ambos  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^8$  son fenilo.
- 45 En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2$ , Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  es alquilo-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $\text{R}^2$  es alquinilo-( $\text{C}_2-\text{C}_6$ ), y al menos uno de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  es H.
- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2$ , Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  es alquilo-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $\text{R}^2$  es alquinilo-( $\text{C}_2-\text{C}_6$ ), y ambos  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son H.
- 50 En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2$ , Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  es alquilo-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $\text{R}^2$  es arilo-(de 5 a 12 miembros), y al menos uno de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  es H.
- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2$ , Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  es alquilo-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $\text{R}^2$  es arilo-(de 5 a 12 miembros), y ambos  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son H.
- 55 En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2$ , Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  is (cicloalquil( $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ ))-alquilo-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $\text{R}^2$  es alquenilo-( $\text{C}_2-\text{C}_6$ ), y al menos uno de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  es H.
- 60 En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2$ , Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  is (cicloalquil( $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ ))-alquilo-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $\text{R}^2$  es alquenilo-( $\text{C}_2-\text{C}_6$ ), y ambos  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son H.
- En otra realización, Z es  $-\text{CH}_2$ , Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  is (cicloalquil( $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ ))-alquilo-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $\text{R}^2$  es alquinilo-( $\text{C}_2-\text{C}_6$ ), y al menos uno de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  es H.
- 65

- En otra realización, Z es -CH<sub>2</sub>, Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> is (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>2</sup> es alquilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), y ambos R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son H.
- 5 En otra realización, Z es -CH<sub>2</sub>, Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> is (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>2</sup> es arilo-(de 5 a 12 miembros), y al menos uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> es H.
- En otra realización, Z es -CH<sub>2</sub>, Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> is (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>2</sup> es arilo-(de 5 a 12 miembros), y ambos R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son H.
- 10 En otra realización, X es Halógeno.
- En otra realización, X es flúor.
- En otra realización, X es -NH<sub>2</sub>.
- 15 En otra realización, X es -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>8</sup>.
- En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es fenilo.
- 20 En otra realización, ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son fenilo.
- En otra realización, X es -CONR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>.
- En otra realización, al menos uno de R<sup>2</sup> o R<sup>8</sup> es fenilo.
- 25 En otra realización, ambos R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> son fenilo.
- En una realización G es O.
- 30 En otra realización G es NH.
- En una realización, cuando R<sup>1</sup> es metilo o ciclopropilmetilo, entonces X se selecciona de F, -NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CN, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH,.
- 35 En otra realización, cuando X es OH o NH<sub>2</sub>, entonces R<sup>2</sup> se selecciona de (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- Compuestos específicos de la invención incluyen:
- 40 2-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-7-metoxi-3-metil-6-(((2-metilbencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)oxi)etanol (Compuesto 1);
- (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-amina (Compuesto 2);
- 45 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-9-vinil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 3);
- (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-(9-benciloxi)metil)-9-fluoro-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 4);
- 50 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 5);
- 55 (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 6);
- (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 7);
- 60 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ol (Compuesto 8);
- 65 (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 9);

- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina (Compuesto 10);
- 5 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 11);
- (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 12);
- 10 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 13);
- (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 14);
- 15 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-fluoro-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 15);
- N-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)metanosulfonamida (Compuesto 16);
- 20 N-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)acetamida (Compuesto 17);
- 25 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 18)
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-9-bromo-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 19);
- 30 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carbonitrilo (Compuesto 20);
- 35 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxamida (Compuesto 21);
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 22);
- 40 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-ácido carboxílico (Compuesto 23);
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 24);
- 45 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*b*]tiofen-2-ilmetoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol (Compuesto 25);
- 50 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 26);
- (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*d*]oxazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 27);
- 55 N-bencil-1-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metanamina (Compuesto 28); y
- N-bencil-N-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)metanosulfonamida (Compuesto 29);
- 60 y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de éste.
- Compuestos específicos de la invención incluyen adicionalmente:
- 65 N-bencil-N-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)acetamida (Compuesto 30);

- (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 31);
- 5 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((bencilsulfinil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 32);
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-6-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 33);
- 10 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(2,5,8,11,14,17-hexaoxaoctadecil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 34);
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-9-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 35);
- 15 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 36);
- 20 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)bencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 37);
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 38);
- 25 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo (Compuesto 39); y
- 30 ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi) acético (Compuesto 40).
- Los compuestos específicos de la invención incluyen adicionalmente:
- 35 3-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)propanamida (Compuesto 41);
- ácido 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino) acético (Compuesto 42);
- 40 ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamido) acético (Compuesto 43);
- 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acetamida (Compuesto 44);
- 45 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)acetamida (Compuesto 45);
- 50 ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético (Compuesto 46);
- 1-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)etano-1,2-diol (Compuesto 47);
- 55 1-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea (Compuesto 48);
- 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 49);
- 60 ácido 2-((3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)amino) acético (Compuesto 50);
- (4*R*,4*aS*,6*S*,7*S*,7*aS*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-fenil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 51);
- 65



- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 52);
- 5 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 53);
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-((2H-tetrazol-5-il)metil)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 54);
- 10 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-propilisoxazol-5-il)metoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 55);
- ácido 3-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4H)-il)propanoico (Compuesto 56);
- 15 ácido 2-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4H)-il) acético (Compuesto 57);
- 2-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4H)-il)acetamida (Compuesto 58);
- 20 ácido 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi) acético (Compuesto 59);
- 25 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 60);
- 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acetamida (Compuesto 61);
- 30 N-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Compuesto 62);
- 35 3-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)propano-1,2-diol (Compuesto 63);
- N-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)metanosulfonamida (Compuesto 64);
- 40 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(2-(benciloxi)propan-2-il)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 65);
- 3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)bencimidamida (Compuesto 66).
- 45 y sales farmacéuticas, profármacos y solvatos de éste.
- En otra realización, compuestos específicos de la invención incluyen:
- 50 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((bencil sulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 67);
- 3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)propano-1,2-diol (Compuesto 68);
- 55 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carbonitrilo (Compuesto 69);
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-9-(2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 70);
- 60 ácido (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9- carboxílico (Compuesto 71);
- 65 N-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida (Compuesto 72);

- 2-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo (Compuesto 73);
- 5 N-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)benzamida (Compuesto 74);
- 4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamida (Compuesto 75);
- 10 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carboxamida (Compuesto 76);
- 15 2-aminopropanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 77);
- 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 78);
- 20 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 79);
- 2-amino-3-metilpentanoato de (2S,3S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 80);
- 25 (S)-2-amino-N-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil)propanamida (Compuesto 81);
- 2-amino-4-metilpentanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 82);
- 30 2,5-diamino-5-oxopentanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 83);
- 35 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 84);
- 2-amino-3-metilpentanoato de (2S,3S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 85);
- 40 2-aminopropanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 86);
- 3-((4R,4aS,5S,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-5-il)propanoato de etilo (Compuesto 87);
- 45 2-((4R,4aS,5S,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-5-il)acetónitrilo (Compuesto 88);
- 50 ácido 3-((4R,4aS,5S,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-5-il)propanoico (Compuesto 89);
- ácido 2-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético (Compuesto 90);
- 55 1-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-3-metilurea (Compuesto 91);
- 3-((4R,4aS,5S,6S,7R,7aR,12bS)-5-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)propanoato de etilo (Compuesto 92);
- 60 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-ol (Compuesto 93);
- 65 N-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida (Compuesto 94);

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-((2*H*-tetrazol-5-il)metil)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 95);

5 ácido 2-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético (Compuesto 96);

1-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)etano-1,2-diol (Compuesto 97).

10 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)" se refiere a hidrocarburos de cadena simple y ramificados no cíclicos saturados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) representativos de cadena recta incluyen metilo, -etilo, -*n*-propilo, -*n*-butilo, -*n*-pentilo, -*n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decano.

15 Los grupos alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) representativos ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-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.

20 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a hidrocarburos de cadena simple y ramificados no cíclicos saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) representativos de cadena recta incluyen metilo, -etilo, -*n*-propilo, -*n*-butilo, -*n*-pentilo, y -*n*-hexilo. Los grupos alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) representativos ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-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.

30 Como se utiliza en la presente, el término "alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)" se refiere a hidrocarburos de cadena simple y ramificados no cíclicos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono e incluyen al menos un enlace doble carbono-carbono. Los grupos alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) representativos de cadena simple y ramificada incluyen -vinilo, alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutenilo, -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 Como se utiliza en la presente, el término "alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a hidrocarburos de cadena simple y ramificados no cíclicos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono e incluyen al menos un enlace doble carbono-carbono. Los grupos alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) representativos de cadena simple y ramificada incluyen -vinilo, alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo y similares.

40 Como se utiliza en la presente, el término "alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)" se refiere a hidrocarburos de cadena simple y ramificados no cíclicos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono e incluyen al menos un enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) representativos de cadena simple y ramificada incluyen -acetileno, -propino, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo y similares.

45 Como se utiliza en la presente, el término "alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a hidrocarburos de cadena simple y ramificados no cíclicos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono e incluyen al menos un enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) representativos de cadena simple y ramificada incluyen -acetileno, -propino, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo y similares.

50 Como se utiliza en la presente, "alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)" significa una cadena de hidrocarburo recta o ramificada no cíclica que tiene uno o más grupos éter y de 1 a 10 átomos de carbono. Los alcoxis(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) representativos de cadena simple y ramificada incluyen -metoxi, -etoxi, -propoxi, -butiloxi, -pentiloxi, -hexiloxi, -heptiloxi, -metoximetilo, -2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, -3-etoxibutilo y similares.

55 Como se utiliza en la presente, "alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa una cadena de hidrocarburo recta o ramificada no cíclica que tiene uno o más grupos éter y de 1 a 6 átomos de carbono. Los alcoxis(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) representativos de cadena simple y ramificada incluyen -metoxi, -etoxi, -propoxi, -butiloxi, -pentiloxi, -hexiloxi, -metoximetilo, -2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, -3-etoxibutilo y similares.

60 Como se utiliza en la presente, "alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)" significa una cadena de hidrocarburo recta o ramificada no cíclica que tiene uno o más grupos éter y de 1 a 5 átomos de carbono. Los alcoxis(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) representativos de cadena simple y ramificada incluyen -metoxi, -etoxi, -propoxi, -butiloxi, -pentiloxi, -metoximetilo, -2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, -3-etoxibutilo y similares.

65



unido mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Los bicicloheterociclos-(de 7 a 10 miembros) representativos incluyen -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -coumarinilo, -indolilo, -indolizínilo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4H-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naphthyridinilo, -carbazolilo, - $\beta$ -carbolinilo, -indolinilo, isoindolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, pirrolopirrolilo y similares.

Como se usa en la presente un "arilo-(de 5 a 12 miembros)" significa un anillo carbocíclico aromático que contiene 5 a 12 átomos de carbono, que incluye ambos sistemas de anillos mono y bicíclicos. Los grupos arilo-(de 5 a 12 miembros) representativos incluyen -indenilo, -fenilo, -naftilo y similares.

Como se usa en la presente un "arilo bicíclico-(de 7 a 12 miembros)" significa un anillo bicíclico aromático carbocíclico que contiene 7 a 12 átomos de carbono. Los grupos aril-(de 7 a 12 miembros) bicíclico representativos incluyen -indenilo, -naftilo y similares.

Como se usa en la presente un "ariloxi-(de 5 a 12 miembros)" significa un oxígeno sustituido por un anillo carbocíclico aromático que contiene 5 a 12 átomos de carbono, que incluye ambos sistemas de anillos mono y bicíclicos. Los grupos ariloxi-(de 5 a 12 miembros) representativos incluyen fenoxi y 4-fluorofenoxi y similares.

Como se usa en la presente a "hidroxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil" significa cualquiera de los grupos alquiloC<sub>1-6</sub> mencionados anteriormente sustituido por uno o más grupos hidroxilo. Los grupos hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) representativos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y hidroxibutil grupos, y especialmente hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

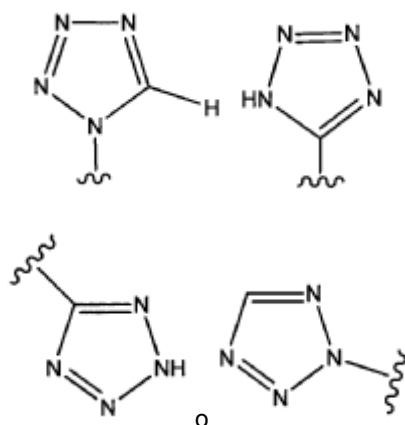
Como se usa en la presente un "dihidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa cualquiera de los grupos alquiloC<sub>1-6</sub> mencionados anteriormente sustituido por dos grupos hidroxilo. Los grupos dihidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) representativos incluyen grupos dihidroxietilo, dihidroxipropilo y dihidroxibutilo, y especialmente 1,2-dihidroxietilo, 1,3-dihidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxibutilo, 1,4-dihidroxibutilo, y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

Como se usa en la presente un "anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros)" significa un sistema de anillos de hidrocarburo bicíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, que es tanto saturado, no saturado, no aromático o aromático.

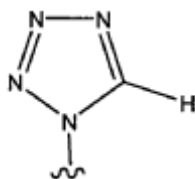
Como se usa en la presente a "sistema de anillos bicíclico-(de 7 a 12 miembros)" significa un anillo carbocíclico o heterocíclico de 7 a 12 miembros, que puede ser tanto no saturado, saturado, no aromático o aromático.

Como se utiliza en la presente, "heteroaril-(de 5 a 12 miembros)" significa un anillo aromático heterociclo de 5 a 12 miembros, que incluye ambos sistemas de anillos mono y bicíclicos, en el cual al menos un átomo de carbono (de uno o ambos anillos) está reemplazado con un heteroátomo que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o al menos dos átomos de carbono de uno o ambos de los anillos está reemplazado con un heteroátomo que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, uno de los anillos bicíclico de heteroaril-(de 5 a 12 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. En otra realización, ambos anillos bicíclicos de heteroaril-(de 5 a 12 miembros) contienen al menos un átomo de carbono. Los heteroarilos-(de 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, tiadiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y similares.

Como se utiliza en la presente, la frase "grupo tetrazolilo" significa

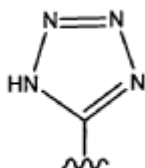


En una realización, el grupo tetrazolilo es



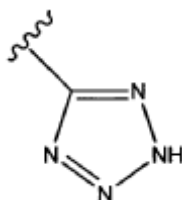
5

En otra realización, el grupo tetrazolilo es



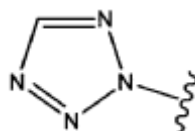
10

En otra realización, el grupo tetrazolilo es



15

En otra realización, el grupo tetrazolilo es



Como se utiliza en la presente, los términos "halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Como se utiliza en la presente, "-CH<sub>2</sub>(halo)" significa un grupo metilo en el cual uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido seemplazado con un halógeno. Los grupos -CH<sub>2</sub>(halo) representativos incluyen -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, y -CH<sub>2</sub>I.

25 Como se utiliza en la presente, "-CH(halo)<sub>2</sub>" significa un grupo metilo en el cual dos de los hidrógenos del grupo metilo han sido seemplazado con un halógeno. Los grupos -CH(halo)<sub>2</sub> representativos incluyen -CHF<sub>2</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, -CHBr<sub>2</sub>, -CHBrCl, -CHClI, y -CHI<sub>2</sub>.

30 Como se utiliza en la presente, "-C(halo)<sub>3</sub>" significa un grupo metilo en el cual cada uno de los hidrógenos del grupo metilo han sido seemplazado con un halógeno. Los grupos -C(halo)<sub>3</sub> representativos incluyen -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, y -CI<sub>3</sub>.

Como se utiliza en la presente, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que está bien sustituido o no sustituido.

35 Los sustituyentes opcionales en grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indica otra cosa, incluyen 1, 2, o 3 grupos cada uno que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, SH, anillo carbocíclico-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 5 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (=O), haloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>4</sup> (como, por ejemplo, -OC(halo)<sub>3</sub> y -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo), -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y -COOR<sup>7</sup>, en el cual R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), tricloalquilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), cicloalquenilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), bicicloalquenilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>), tricloalquenilo-(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), heterociclo-(de 3 a

12 miembros), y bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros);  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_8$ ), (cicloalquil( $C_3-C_8$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros); y  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en 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( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), alcoxi-( $C_1-C_6$ )-COOR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-alquil( $C_1-C_6$ )arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil( $C_1-C_6$ )-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil( $C_1-C_6$ )-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil( $C_1-C_6$ )-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), ariloxi-(de 5 a 12 miembros), alcoxi-( $C_1-C_6$ )C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH-alquil( $C_1-C_6$ )C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil( $C_1-C_6$ )-COOR<sup>7</sup>, alquil-( $C_1-C_6$ )-C(=O)-alcoxi( $C_1-C_6$ ), alcoxi-( $C_1-C_6$ )-C(=O)-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquil-( $C_1-C_6$ )-CN, alquil-( $C_1-C_6$ )-COOR<sup>7</sup>, alcoxi-( $C_1-C_6$ )-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cicloalqueno-( $C_4-C_{12}$ ), (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, (cicloalqueno( $C_4-C_{12}$ ))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-alquilo-( $C_1-C_6$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-alquilo-( $C_1-C_6$ ), heterociclo-(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )-alquilo-( $C_1-C_6$ ).

Como se utiliza en la presente, el término "Z no está sustituido" significa que Z es " $-(CH_2)_m$ " y m se selecciona de 1, 2, 3.

Como se utiliza en la presente, el término "Z está sustituido" significa que Z es " $-(CH_2)_m$ " y m se selecciona de 1, 2, 3 y al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alquilo-( $C_1-C_6$ ).

Como se utilizan en la presente, los compuestos que se unen a los receptores e imitan los efectos regulatorios de los ligandos endógenos se definen como "agonistas". Los compuestos que se unen a receptores y son parcialmente efectivos como agonistas se definen como "agonistas parciales". Los compuestos que se unen a un receptor pero no generan efecto regulatorio, sino que bloquean la unión de los ligandos al receptor se definen como "antagonistas". (Ross y Kenakin, "Ch. 2: Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect", pp. 31-32, en Goodman & Gilman 's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10<sup>a</sup> Ed. (J.G. Hardman, L.E. Limbird y A.Goodman-Gilman eds., 2001).

Los compuestos de la invención pueden etiquetarse isotópicamente (es decir, radio-etiquetados). Los ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente, y preferiblemente <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, y <sup>14</sup>C. Los compuestos de la invención isotópicamente etiquetados pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención tritidos pueden prepararse introduciendo tritio en el compuesto particular mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este procedimiento puede incluir reaccionar un precursor sustituido con halógeno adecuado de un compuesto de la invención con gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C en presencia de una base. Otros procedimientos adecuados para preparar compuestos tritidos se describen generalmente en Filer, Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A), Capítulo 6 (1987). Los compuestos etiquetados <sup>14</sup>C pueden prepararse empleando materiales de inicio que tienen un carbono <sup>14</sup>C.

Isotópicamente, los compuestos de la invención etiquetados así como las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de estos pueden utilizarse como radioligandos para probar la unión de compuestos a un opioide o receptor ORL-1. Por ejemplo, un compuesto de la invención radioetiquetado puede utilizarse para caracterizar la unión específica de un compuesto de ensayo o candidato al receptor. Los ensayos de unión que utilizan los compuestos radio-etiquetados pueden brindar una alternativa al ensayo animal para la evaluación de las relaciones entre actividad y estructura química. En una realización no limitante, la presente invención incluye un procedimiento para evaluar un compuesto candidato en lo que respecta a su capacidad para unirse a un opioide o un receptor ORL-1, que comprende las etapas de: a) introducir una concentración fija del compuesto radio-etiquetado al receptor en condiciones que permiten la unión del compuesto radio-etiquetado al receptor para formar un complejo; b) tratar el complejo con un compuesto candidato y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

Los compuestos de la invención divulgados en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos, dando lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención abarca todas las formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas y usos de estos. Los enantiómeros individuales pueden separarse de acuerdo con procedimientos conocidos para los entendidos en la técnica en base a la presente divulgación. Cuando los compuestos aquí descritos contienen enlaces olefínicos dobles u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique lo contrario, incluyen tanto los isómeros geométricos E como Z. Se pretende que todos los tautómeros estén incluidos en la presente invención.

Como se utiliza en la presente, el término “estereoisómero” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente 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 del otro (diastereoisómeros).

5 El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que se le unen cuatro grupos diferentes.

Los términos “enantiómero” y “enantiomérico” se refieren a una molécula que no puede superimponerse en su imagen especular y por ende, es ópticamente activa de forma tal que el enantiómero rota el plano de la luz polarizada en una dirección y su imagen especular rota el plano de la luz polarizada en dirección opuesta.

El término “racémico” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y dicha mezcla es ópticamente inactiva.

15 El término “resolución” se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los términos “un” y “una” se refieren a uno o más.

20 Los compuestos de la invención abarcan todas las sales de los compuestos divulgados de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II, o Fórmula III. La presente invención incluye, preferiblemente, todas las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos divulgados. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida orgánicas e inorgánicas y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales metálicas como sal sódica, sal de potasio, sal de cesio, y similares; metales alcalinotérreos como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales aminas orgánicas como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales ácidas inorgánicas como hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, sulfato y similares; sales ácidas orgánicas como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formato y similares; sulfonatos como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácido como arginato, glutamato y similares.

Las sales de adición ácida pueden formarse mezclando una disolución del compuesto particular de la presente invención con una disolución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable como por ejemplo 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 disolución del compuesto particular de la presente invención y una base no tóxica farmacéuticamente aceptable como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

40 Los compuestos de la invención también abarcan solvatos de los compuestos divulgados de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II, o Fórmula III. El término “solvato” como se utiliza en la presente es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II, o Fórmula III con una molécula disolvente como por ejemplo disolvato, monosolvato o hemisolvato, en el cual la relación de la molécula solvente y el compuesto de Formula I, Formula IA, Formula IB, Formula II, o Formula III es 2:1, 1:1 o 1 :2, respectivamente. Esta asociación física involucra varios grados del enlace iónico y covalente, que incluye un enlace de hidrógeno. En algunas circunstancias, el solvato se puede aislar, como por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas solventes en la red cristalina de un sólido cristalino. Por lo tanto, el término “solvato” abarca tanto la fase de disolución como los solvatos isolatables. Un compuesto de Formula I, Formula IA, Formula IB, Formula II, o Formula III puede estar presente como una forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable como agua, metanol, etanol y similar y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como no solvatadas de compuestos de Formula I, Formula IA, Formula IB, Formula II, o Formula III. Un tipo de solvato es un hidrato. Un “hidrato” se relaciona con un subgrupo particular de solvatos en el cual la molécula disolvente es agua. Los solvatos típicamente funcionan como equivalentes farmacológicos. La preparación de los 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. Una preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares es descrita por E.C. van Tonder et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1):Article 12 (2004), y A.L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001). Un proceso típico no limitante de preparar un solvato incluiría disolver un compuesto de Formula I, Formula IA, Formula IB, Formula II, o Formula III en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de éste) a una temperatura por encima de aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, posteriormente enfriar la disolución a una tasa suficiente para formar cristales, y aislar los cristales mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, filtración. Las técnicas analíticas como la espectroscopía infrarroja se pueden utilizar para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección. En una realización, la afección es dolor, como por ejemplo, dolor agudo o crónico. En una realización, un compuesto de la invención tiene actividad agonista en los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y/o

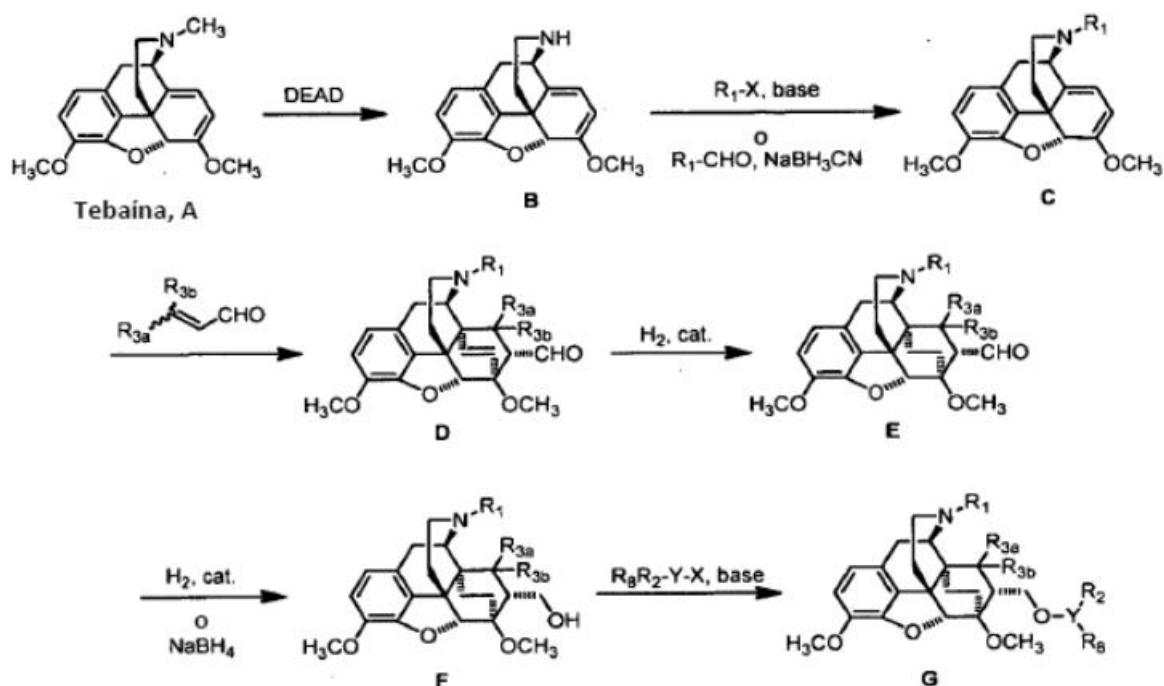


- κ. En una realización, un compuesto de la invención tiene actividad agonista en el receptor  $\mu$ . En otra realización, un compuesto de la invención tiene actividad antagonista en el receptor ORL-1. En otra realización, algunos compuestos de la invención pueden estimular un receptor (por ejemplo, un agonista  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$ ) e inhibir un receptor diferente a (por ejemplo, un antagonista ORL-1). En otra realización, el compuesto de la invención es un agonista en el receptor  $\mu$  y un antagonista en el receptor ORL-1.

### Síntesis de compuestos

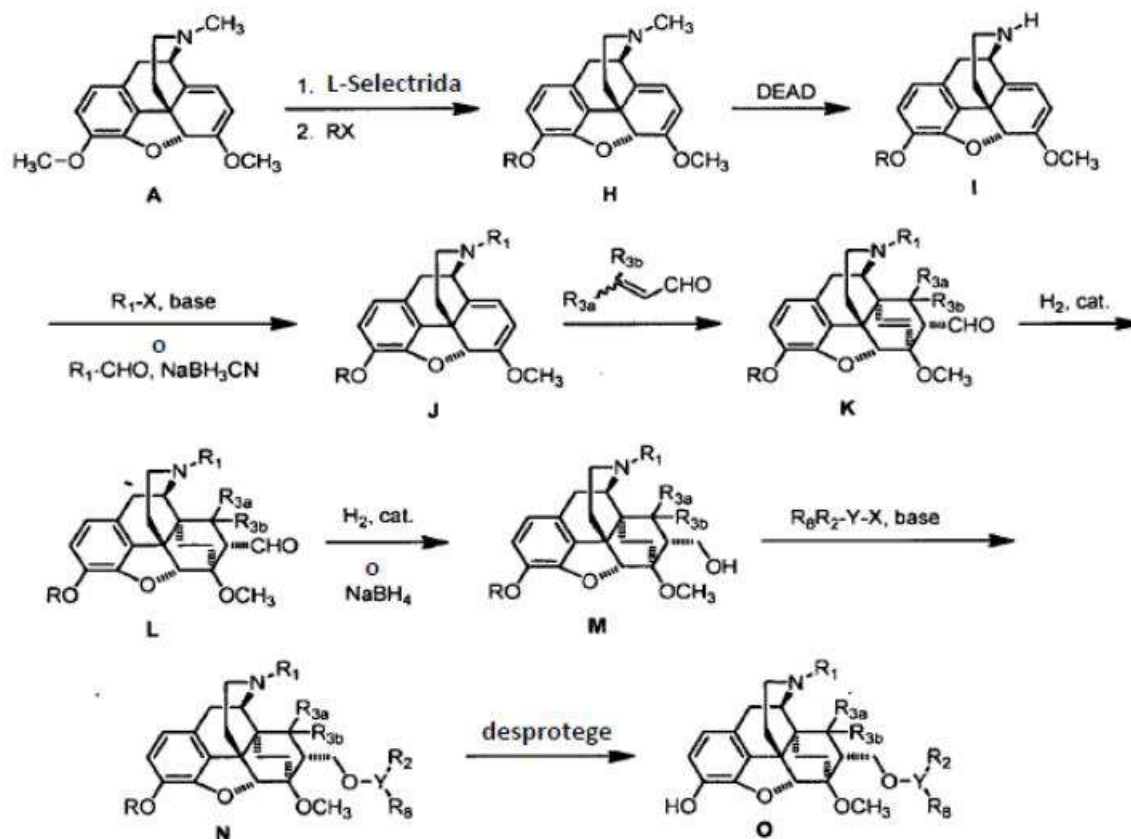
- Los compuestos de Fórmula I pueden producirse utilizando síntesis orgánica convencional en virtud de la presente divulgación o mediante procedimientos ilustrativos como en los esquemas que aparecen a continuación.

#### Esquema A



- 15 La tebaína A está N-desmetilada mediante la reacción con un reactivo adecuado como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en un disolvente adecuado como acetonitrilo (ACN) a 50-100°C para generar la amina secundaria B. El compuesto C se prepara mediante alquilación del compuesto B con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como ACN, dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO) en presencia de una base inorgánica como carbonato de hidrógeno de sodio o una base orgánica como diisopropiletilamina. El compuesto C puede prepararse mediante aminación reductiva del compuesto B con un aldehído o cetona utilizando cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado como diclorometano (DCM).
- 20 El compuesto D se prepara mediante reacción del compuesto C con un exceso de un aldehído  $\alpha, \beta$  insaturado, como disolvente, a 50-100°C. El compuesto E se prepara mediante hidrogenación del compuesto D en un disolvente adecuado como etanol (EtOH) en presencia de un catalizador como paladio en carbono (Pd/C). El compuesto F se prepara mediante hidrogenación continua del compuesto E durante 3 a 10 días o mediante reducción con un agente reductor como borohidruro de sodio en un disolvente adecuado como EtOH.
- 25 El compuesto G se prepara mediante reacción del compuesto F con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como DMF en presencia de una base como hidruro de sodio.
- 30

Esquema B



5

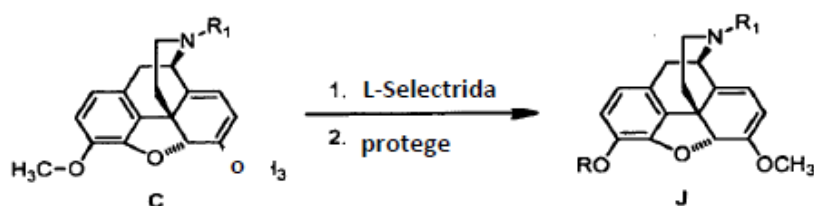
La tebaína A está O-desmetilada mediante reacción con un reactivo adecuado como tri-sec-butilborohidruro de litio (L-Selectrida, Aldrich) en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano (THF) a 25-65°C (por ejemplo, Rice, K.C., et al. J. Org. Chem., 1996, 61, 6774) para producir fenol H (R = H). El grupo fenólico de H reacciona con un haluro de alquilo adecuado o un grupo protector para producir compuesto H (R ≠ H) (por ejemplo, Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, NY, 1981).

10

El compuesto H reacciona con un reactivo adecuado como DEAD de acuerdo con el procedimiento en el Esquema A (A → B) para producir la amina secundaria I. El compuesto J se prepara a partir de I de acuerdo con el Esquema A (B → C) mediante alquilación o aminación reductora. El compuesto K se prepara mediante reacción del compuesto J con un exceso de un aldehído  $\alpha,\beta$  insaturado, como disolvente, a 50-100 °C. El compuesto L se prepara mediante hidrogenación del compuesto K en un disolvente adecuado como etanol (EtOH) en presencia de un catalizador como paladio en carbono (Pd/C). El compuesto M se prepara mediante hidrogenación continua del compuesto K durante 3 a 10 días o mediante reducción con un agente reductor como borohidruro de sodio en un disolvente adecuado como EtOH. El compuesto N se prepara mediante reacción del compuesto M con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como DMF en presencia de una base como hidruro de sodio. La remoción del grupo protector 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 producir compuesto O.

20

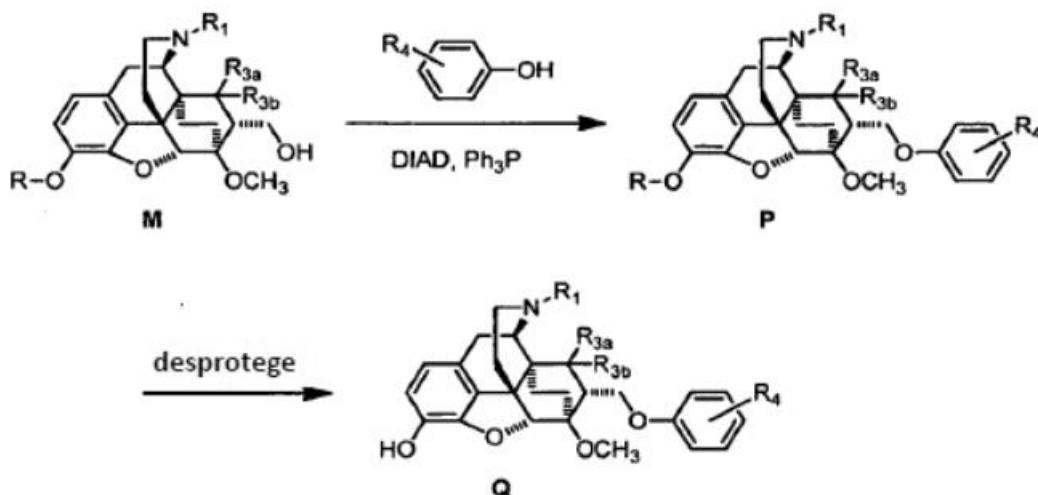
25 Esquema C



El compuesto C está O-desmetilado y el grupo fenólico resultante protegido con un grupo protector adecuado para producir J de acuerdo con la invención que aparece en el Esquema B (A → H).

## Esquema D

5

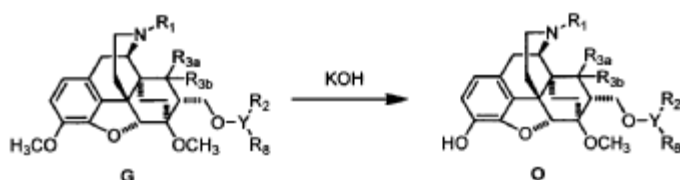


El compuesto P se prepara a partir de compuesto M mediante la reacción de Mitsunobu (por ejemplo, Hughes, D.L. Org. Prep. 1996, 28, 127) utilizando el fenol adecuado y los reactivos adecuados como trifetilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano (THF). La remoción del grupo protector ( $R = P$ ) en el compuesto 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 producir compuesto Q.

10

## Esquema E

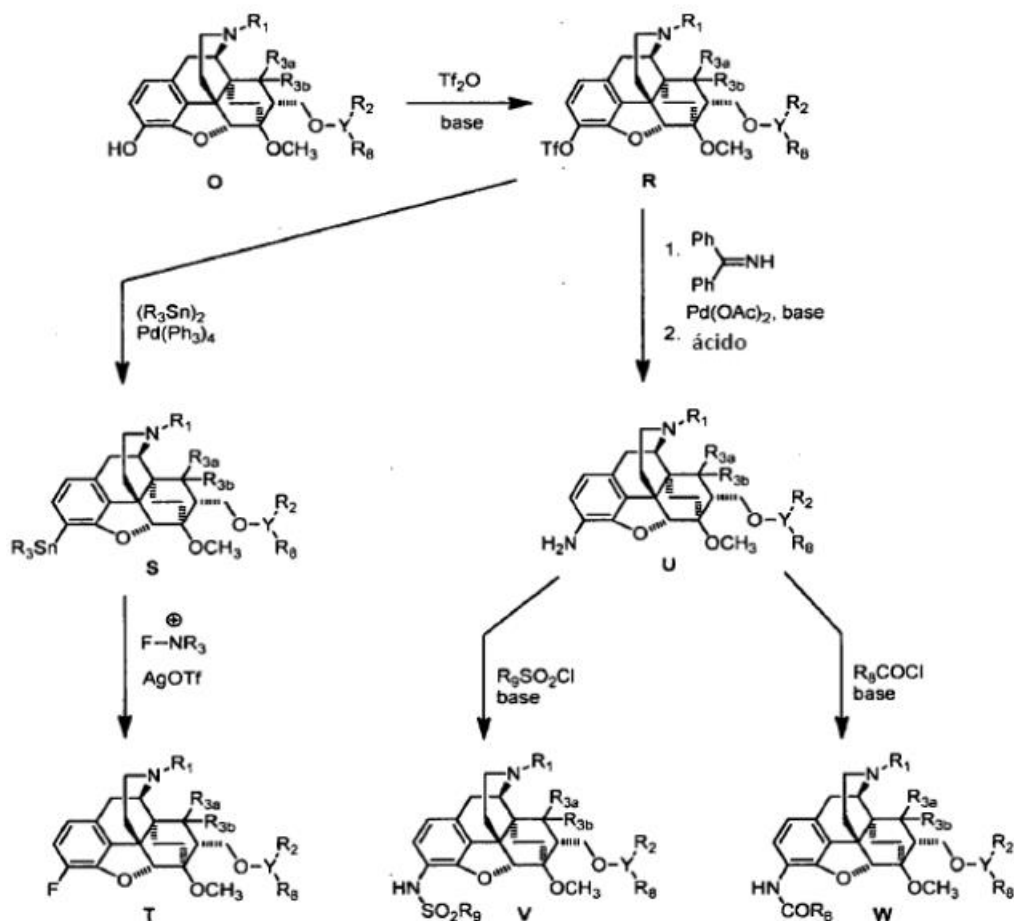
15



El compuesto G está O-desmetilado mediante reacción con un reactivo adecuado como hidróxido de potasio en un disolvente adecuado como etilenglicol a temperaturas mayores a los  $100^\circ C$  (por ejemplo, Chen, Y-J. & Chen, C. J. Label. Compd. Radiopharm, 2007, 50, 1143-1147) para producir fenol O.

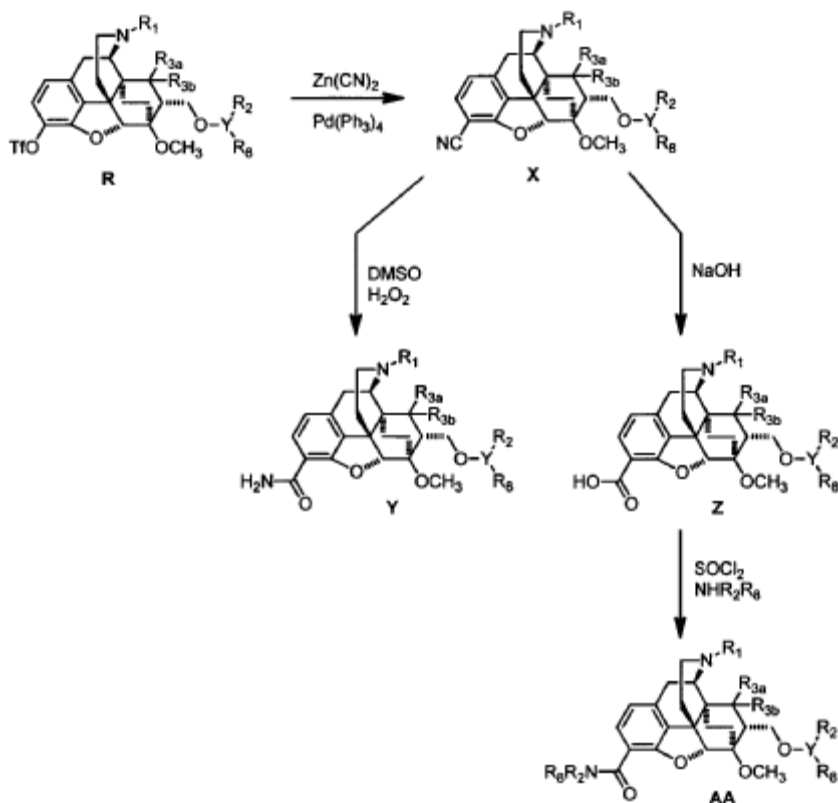
20

Esquema F



- 5 El compuesto O se convierte en triflato R mediante reacción con un anhídrido trifílico en presencia de una base adecuada como trietilamina en un disolvente adecuado como DCM.
- 10 El compuesto R se convierte en compuesto S mediante reacción con un reactivo adecuado como distanano de hexabutilo en presencia de un catalizador adecuado como tetrakis(trifenilfosfina) paladio en un disolvente adecuado como 1,4-dioxano. El compuesto S se convierte en fluoruro T mediante una fluoración de arilestanano mediada por Ag (por ejemplo, Furuya, T.; Strom, A. E.; Ritter, T. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1662-1663).
- 15 El compuesto R también se convierte en amina U mediante reacción con un nucleófilo de nitrógeno adecuado como por ejemplo benzofenona imina en presencia de un catalizador adecuado como acetato de paladio, una base adecuada como carbonato de cesio en un disolvente adecuado como 1,4-dioxano. La amina U se convierte a su vez en sulfonamida V o carboxamida W mediante reacción con un cloruro de sulfonilo o cloruro de carbonilo, respectivamente, en un disolvente adecuado como DCM en presencia de una base adecuada como trietilamina.
- 20

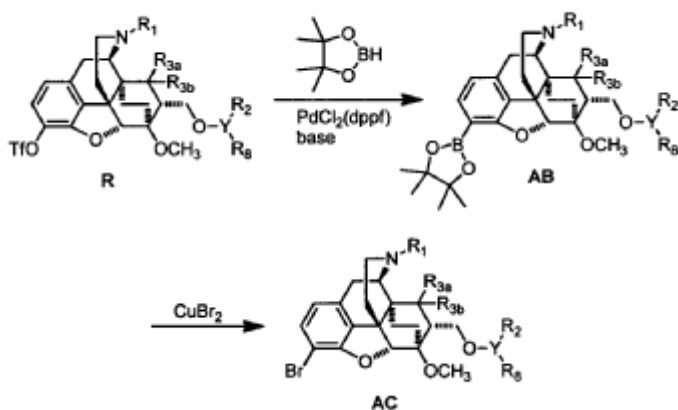
Esquema G



5

El compuesto R se convierte en nitrilo X mediante reacción con un cianuro de zinc en presencia de un catalizador adecuado como tetrakis(trifenilfosfina) paladio en un disolvente adecuado como DMF a 100-150°C. La conversión a carboxamida Y se logra mediante la reacción de nitrilo X con un reactivo adecuado como peróxido de hidrógeno en DMSO. El nitrilo X se hidroliza en ácido carboxílico Z mediante reacción con una base como NaOH en un disolvente adecuado como metanol acuoso a 50-100°C. El ácido carboxílico Z puede convertirse en carboxamida AA mediante la reacción inicial con un reactivo adecuado como cloruro de tionilo seguido por la reacción con una amina, en presencia de una base adecuada como trietilamina en un disolvente adecuado como por ejemplo DCM.

15 Esquema H

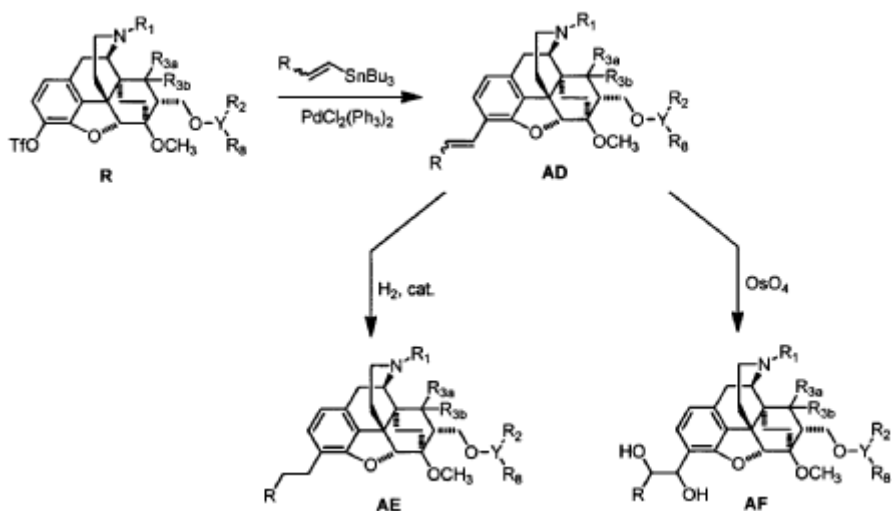


El compuesto R se convierte en boronato AB mediante reacción con un éster de boronato en presencia de un catalizador adecuado como  $PdCl_2(dppf)$  ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)) (Frontier Scientific, Inc.),

20

una base adecuada como trietilamina en un disolvente adecuado como dicloroetano (DCE) a 50-100°C. La reacción del compuesto AB con una sal de haluro de cobre como bromuro de cobre (II) en un disolvente adecuado como metanol acuoso a 50-100°C produce el compuesto AC.

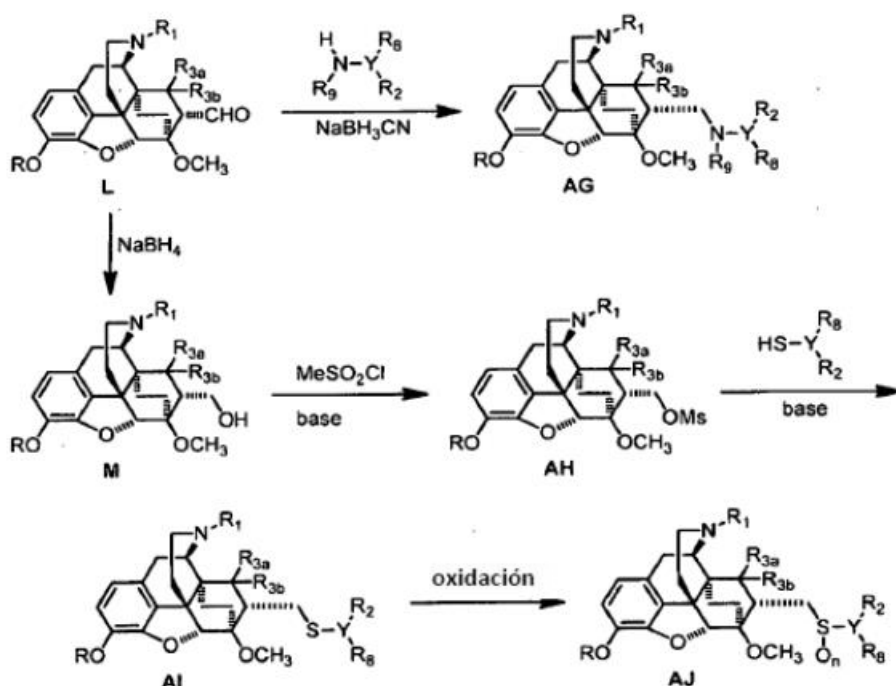
## 5 Esquema I



El compuesto R se convierte en olefina AD mediante reacción con un vinil estano en presencia de un catalizador adecuado como cloruro de bis-(trifenilfosfina) paladio (II) en un disolvente adecuado como por ejemplo DMF a 25-100°C. El compuesto AE se prepara mediante hidrogenación del compuesto AD en un disolvente adecuado como EtOH en presencia de un catalizador como paladio en carbono (Pd/C). Los dioles como el compuesto AF se preparan mediante reacción de la olefina AD con tetróxido de osmio en ausencia o presencia de un ligando quiral (por ejemplo, Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Chem. Rev. 1994, 94, 2483-2547).

15

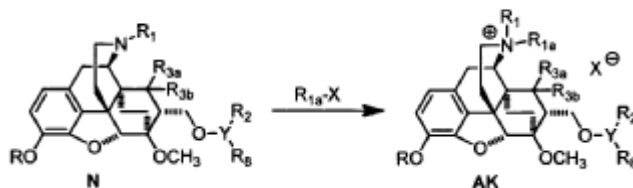
## Esquema J



El compuesto AG se prepara mediante aminación reductora del aldehído L con una amina utilizando cianoborhidruro de sodio o triacetoxiborhidruro de sodio en un disolvente adecuado como DCM. La reducción del

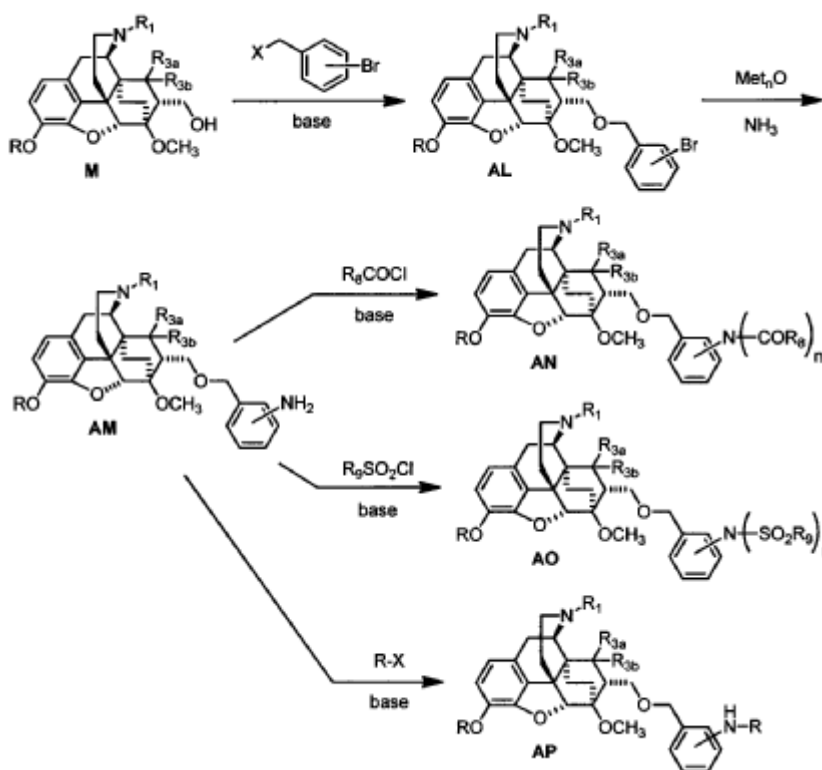
aldehído L en alcohol M con un agente reductor como por ejemplo borohidruro de sodio se describe en el Esquema B. La conversión del alcohol M en mesilato AH se logra mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonylo en presencia de una base adecuada como por ejemplo trietilamina en un disolvente adecuado como DCM. La reacción de mesilato AH con un tiol en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio en un disolvente adecuado como DMF produce tioéter AI. La oxidación del compuesto AI de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (por ejemplo, Hudlicky, M. "Oxidations in Organic Chemistry", American Chemical Society, Washington, DC, 1990) produce sulfona AJ (n = 1) o sulfóxido AJ (n = 2).

Esquema K



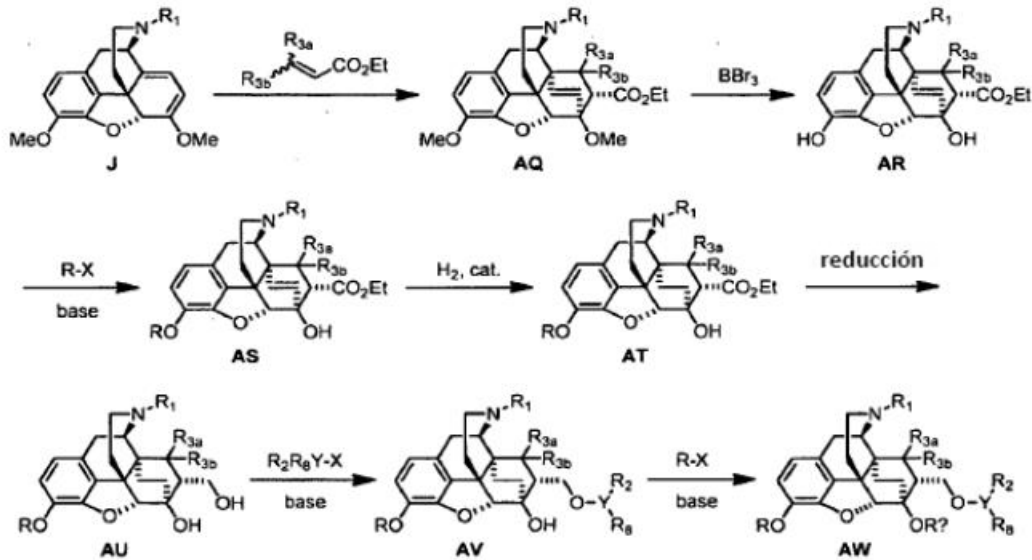
El compuesto N se trata con haluro de alquilo como yoduro de metilo puro o en un disolvente adecuado como ACN con o sin un eliminador ácido como bicarbonato de sodio para producir la sal cuaternaria AK.

Esquema L



El compuesto M reacciona con haluro bencílico o un equivalente en un disolvente adecuado como DMF en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio para producir compuesto AL. El compuesto AL reacciona con amoníaco en presencia de un óxido metálico adecuado (Met<sub>n</sub>O) como óxido de cobre (I) en un disolvente adecuado, por ejemplo, etilenglicol, para producir amina AM. La amina AM se convierte a su vez en carboxamida AN o sulfonamida AO mediante reacción con un cloruro de carbonilo o cloruro de sulfonilo, respectivamente en un disolvente adecuado, como DCM, en presencia de una base adecuada como por ejemplo trietilamina. La amina AM puede también alquilarse mediante reacción con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como DMF en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio para producir compuesto AP.

Esquema M



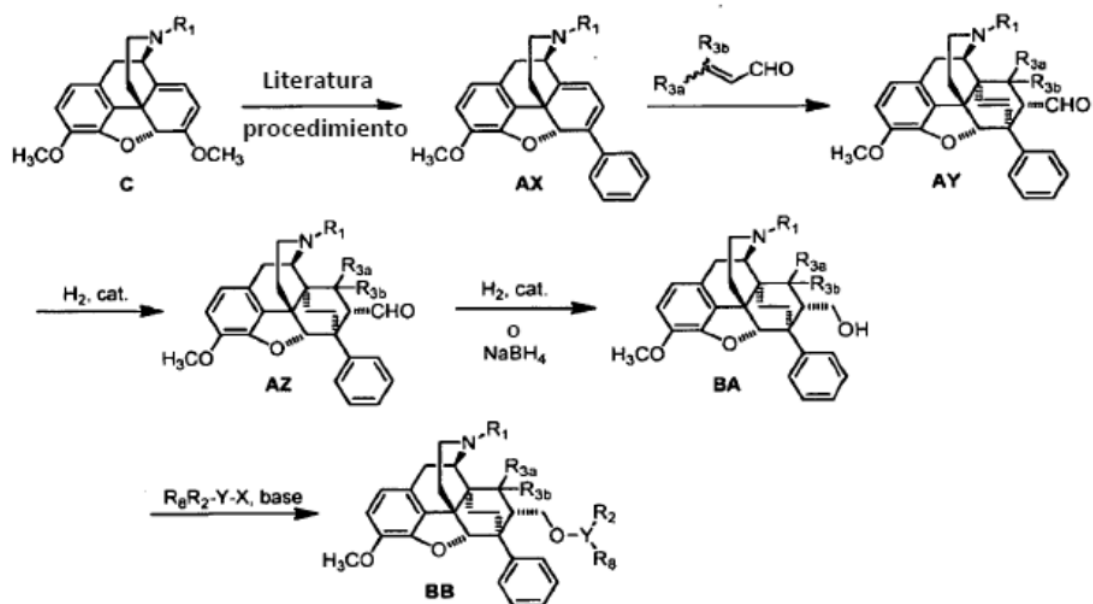
5

El compuesto AQ se prepara mediante reacción del compuesto J con un exceso de éster  $\alpha,\beta$  insaturado. El compuesto AQ está O-desmetilado mediante reacción con un tribromuro de boro u otro reactivo adecuado en un disolvente adecuado como  $\text{CHCl}_3$  para producir diol AR. La reacción del grupo fenol en AR con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como DMF en presencia de una base adecuada como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  produjo compuesto AS. La hidrogenación del enlace doble en el compuesto AS en un disolvente adecuado como EtOH en presencia de un catalizador como Pd/C produjo compuesto AT. La reducción del éster en el alcohol AU se logró mediante un agente reductor adecuado como por ejemplo LAH en un disolvente adecuado como THF. El compuesto AU se alquiló mediante reacción con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como THF en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hexametilsilazida de litio (LiHMDS) para producir compuesto AV que posteriormente se alquiló mediante reacción con un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como DMSO en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio para producir compuesto AW.

20

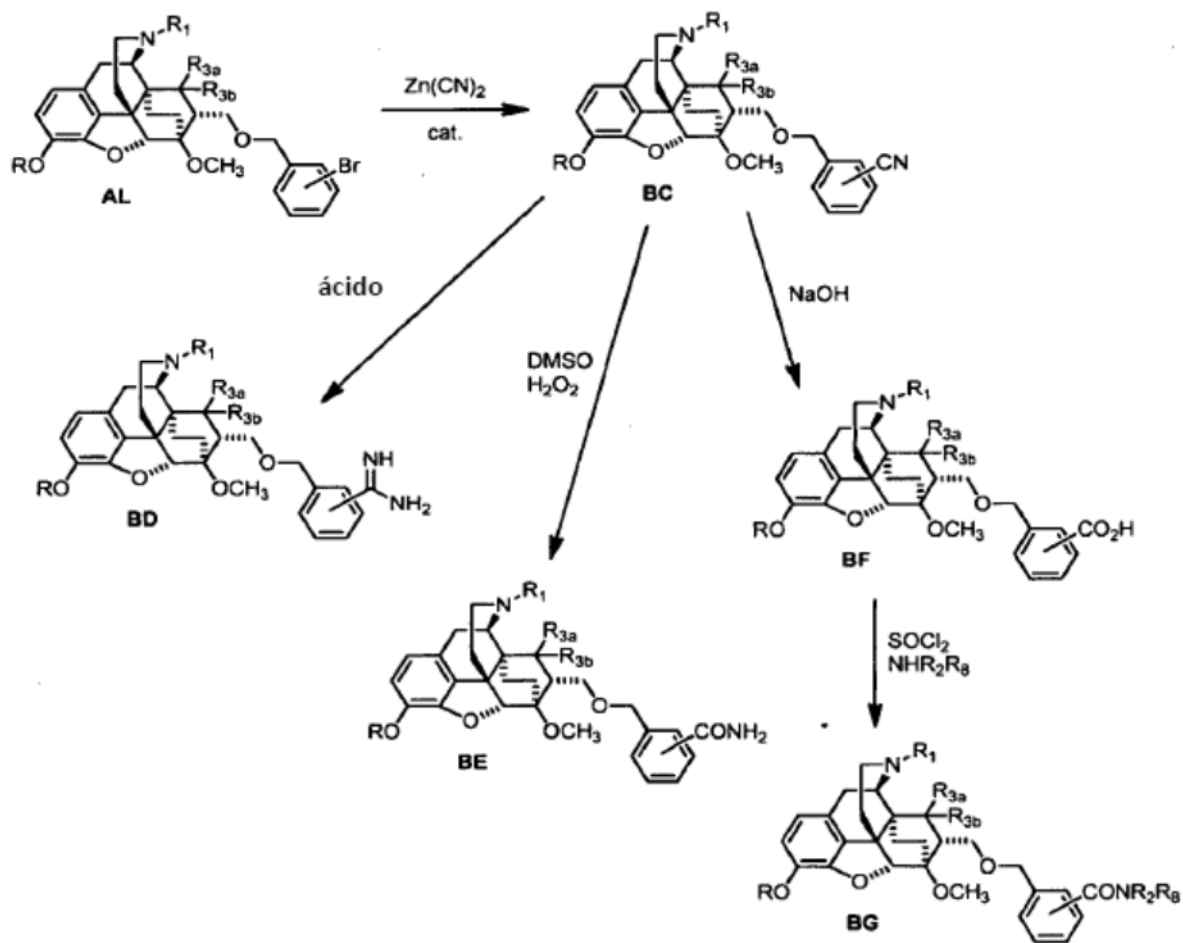
Esquema N





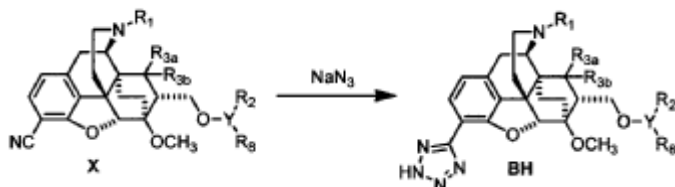
- El compuesto AX se preparó de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía (Czako, B., et al., Biorg. Med. Chem. 2010, 18(10), 3535-3542) excepto por el compuesto C que se utilizó como material de inicio. El compuesto
- 5 AY se preparó mediante reacción del compuesto AX con un exceso de aldehído α,β insaturado. El compuesto AZ se preparó mediante hidrogenación del compuesto AY en un disolvente adecuado como EtOH en presencia de un catalizador como Pd/C. El compuesto AB se preparó mediante hidrogenación continua del compuesto AZ durante 3 a 10 días o mediante reducción con un agente reductor como borohidruro de sodio en un disolvente adecuado como EtOH. El compuesto BB se prepara mediante reacción del compuesto BA con un haluro de alquilo en un disolvente
- 10 adecuado como DMF en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio.

Esquema O



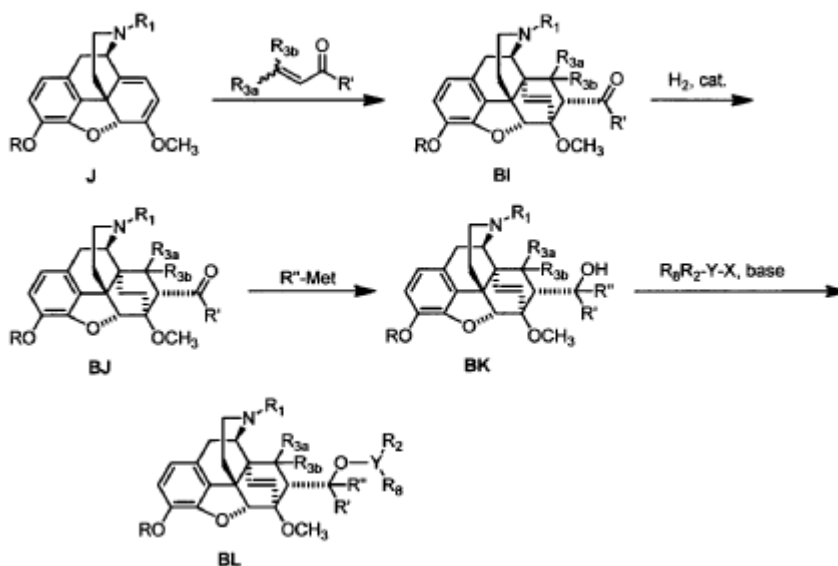
- El compuesto AL se convierte en nitrilo BC mediante reacción con un cianuro adecuado como cianuro de zinc en presencia de un catalizador como tetrakis(trifenilfosfina) paladio en un disolvente adecuado como DMF. El compuesto BC puede convertirse en amidina BD mediante reacción con un ácido adecuado como ácido clorhídrico en un disolvente adecuado como etanol. El nitrilo BC puede convertirse en amida BE mediante reacción con un reactivo adecuado como peróxido de hidrógeno en DMSO. El nitrilo BC puede hidrolizarse en ácido carboxílico BF mediante reacción con una base como NaOH en un disolvente adecuado como metanol acuoso. El ácido carboxílico BF puede convertirse en carboxamida BG reaccionando inicialmente dicho compuesto con un reactivo adecuado como cloruro de tionilo seguido por la reacción con una amina, en presencia de una base adecuada como trietilamina en un disolvente adecuado como DCM.

Esquema P



5 El compuesto X reacciona con una azida adecuada como azida de sodio en presencia de un catalizador adecuado como cloruro de amonio en un disolvente adecuado como DMF para producir compuesto BH.

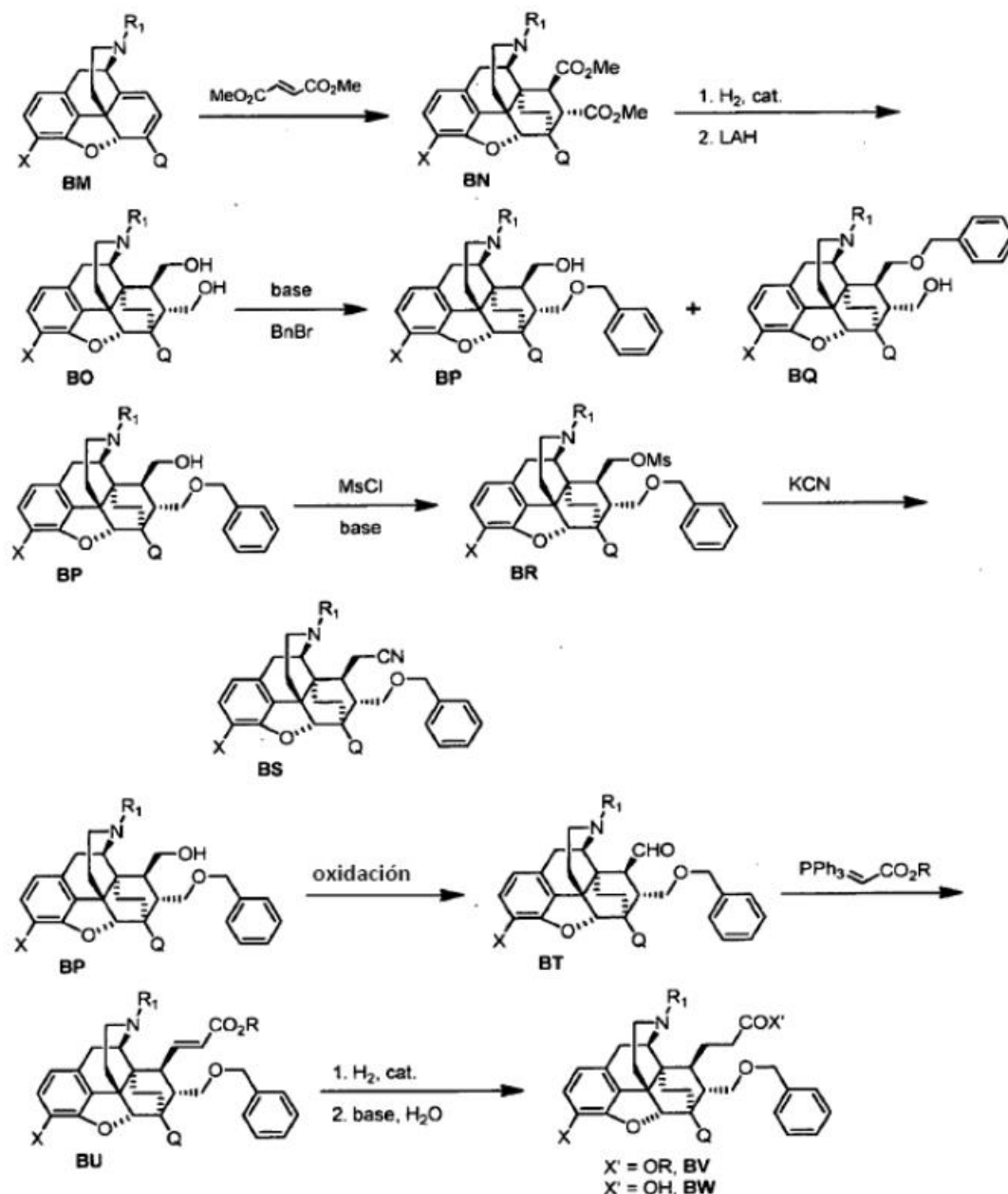
10 Esquema Q



15 El compuesto J reacciona con una cetona  $\alpha,\beta$  insaturada en presencia o ausencia de un disolvente adecuado como tolueno para producir compuesto BI. El compuesto BJ se prepara mediante hidrogenación del compuesto BI en un disolvente adecuado como etanol en presencia de un catalizador como paladio en carbono. El alcohol terciario BK se prepara mediante reacción del compuesto BJ con un compuesto organometálico adecuado como un reactivo de Grignard en un disolvente adecuado como THF. El compuesto BL se prepara mediante reacción del compuesto BK en un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como DMSO en presencia de una base como hidruro de potasio.

20

Esquema R



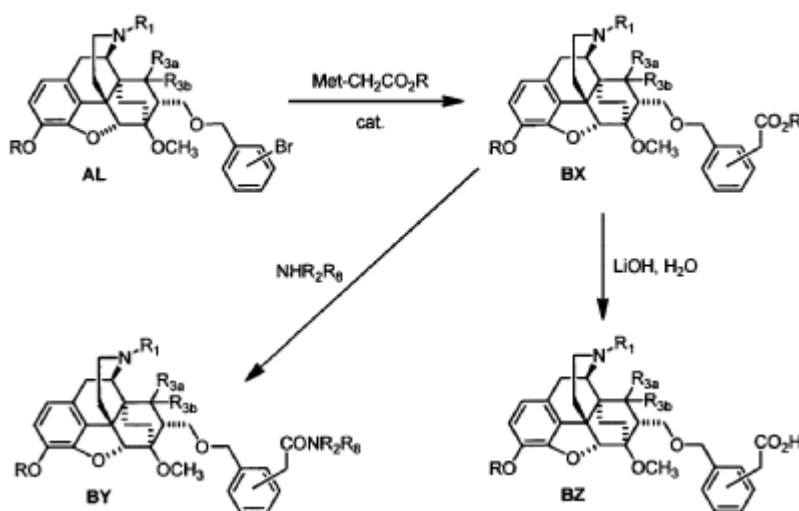
5

El compuesto BM reacciona con un éster de fumarato adecuado, como dimetil fumarato, puro o con un disolvente adecuado como tolueno para producir diéster BN. El diéster BN puede reducirse mediante hidrogenación en un disolvente adecuado como EtOH en presencia de un catalizador como Pd/C seguido por la reducción de los ésteres en alcoholes con un agente reductor adecuado como LAH en un disolvente adecuado como THF para producir di-  
 10 alcohol BO. La reacción de BO con un agente alquilante adecuado como bromuro de bencilo en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio en un disolvente adecuado como DMF produjo los dos alcoholes BP y BQ, que pueden ser separados por un entendido en la técnica. El grupo alcohol en el compuesto BP se convierte en un grupo saliente adecuado como mesilato mediante reacción con un cloruro de mesilo en presencia de una base  
 15 adecuada como TEA en un disolvente adecuado como DCM para producir compuesto BR. El compuesto BR puede convertirse en nitrilo BS mediante reacción con un cianuro adecuado como cianuro de potasio en un disolvente adecuado como DMF. El alcohol BP puede oxidarse en aldehído BT mediante un reactivo de oxidación adecuado como perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) en un disolvente adecuado como DCM en presencia o ausencia de un reactivo cooxidante como NMO. La extensión de la cadena puede lograrse mediante conversión del aldehído BT

en éster BU insaturado mediante reacción con un reactivo adecuado como un reactivo de Wittig en un disolvente adecuado como THF. La hidrogenación del éster BU para producir éster BV saturado puede lograrse mediante hidrogenación en un disolvente adecuado como EtOH en presencia de un catalizador como Pd/C. El éster BV puede hidrolizarse en ácido carboxílico BW mediante reacción con una base como LiOH en un disolvente adecuado como metanol acuoso.

5

Esquema S



10 El compuesto AL se convierte en éster BX mediante reacción con un éster de ácido acético metalado en presencia de un catalizador adecuado como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente adecuado como THF. El éster BX puede convertirse en amida BY mediante reacción con una amina en un disolvente adecuado como tolueno en ausencia o presencia de un catalizador como trialquil aluminios. El éster BX puede saponificarse en ácido BZ mediante tratamiento con un hidróxido metálico como hidróxido de litio en presencia de agua en un disolvente adecuado como metanol.

15

#### Prueba de compuestos

20 **Procedimientos de ensayo de unión del receptor opioide  $\mu$ :** los ensayos de unión de desplazamiento de la dosis de radioligando para receptores opioides  $\mu$  utilizaron 0.3 nM de [ $^3$ H]-diprenorfina (Perkin Elmer, Shelton, CT), con 5 mg de proteína precursora/pocillo en un volumen final de 500  $\mu$ l de tampón de unión (10 mM de  $MgCl_2$ , 1 mM de EDTA, 5% de DMSO, 50 mM de HEPES, pH 7,4). Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona no etiquetada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 2 horas a temperatura ambiente. Las reacciones de unión concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), previamente mojadas en un 0,5% de polietilenimina utilizando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT.) seguido por tres lavados de filtración con 500  $\mu$ l de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregó un cóctel de centello BetaScint (50  $\mu$ l/pocillo) (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron utilizando un Contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de la curva de competición de un sitio en GraphPad PRISM™ v. 3.0 o mayor (San Diego, Calif.), o una función interna para el ajuste de curva de competición de un sitio.

25

30

35 **Datos de unión del receptor opioide  $\mu$ :** generalmente, cuanto menor es el valor  $K_i$  más efectivos serán los compuestos de la invención en el tratamiento o la prevención del dolor u otra afección. Típicamente, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1000 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ . En una realización, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 300 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ . En una realización, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 0.1 o menos.

40

45 **Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide  $\mu$ :** los ensayos funcionales de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S se llevaron a cabo utilizando membranas del receptor  $\mu$  recién descongeladas (Perkin Elmer, Shelton, CT). Las reacciones del ensayo se prepararon incorporando de manera secuencial los siguientes reactivos en un tampón de unión (100 mM de NaCl, 10 mM de  $MgCl_2$ , 20 mM de HEPES, pH 7,4) en hielo (se indican las concentraciones finales): proteína

precursora (0,026 mg/mL), saponina (10 mg/mL), GDP (3mM) y [<sup>35</sup>S]GTPγS (0.20 nM; Perkin Elmer, Shelton, CT). La disolución precursora preparada (190 μl/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μl de 20x de soluciones madre concentradas del agonista [D-Ala<sup>2</sup>, N-metil-Phe<sup>4</sup> Gli-ol<sup>5</sup>]-encefalina (DAMGO) preparadas en dimetil sulfóxido (DMSO). Las placas se incubaron durante 30 minutos a aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones concluyeron con filtración rápida en placas de filtro GF/B Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) utilizando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT.) seguido por tres lavados de filtración con 200 μl de tampón de lavado enfriado con hielo (10 mM de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7,4). Las placas del filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2 a 3 horas. Se incorporó el cóctel de centelleo (50 μl/pocillo) BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron utilizando un contador Top Packard durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando funciones de ajuste de la curva de respuesta a la dosis sigmoideal en GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para un ajuste de curva de respuesta a la dosis no lineal.

**Datos funcionales del receptor opioide μ:** EC<sub>50</sub> para GTP de μ es la concentración de un compuesto que brinda un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide μ. Los compuestos de la invención tendrán típicamente una EC<sub>50</sub> (nM) para GTP de μ de aproximadamente 5000 o menos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán un μ GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 2000 o menos; o aproximadamente 1000 o menos; o aproximadamente 100 o menos; o aproximadamente 10 o menos; o aproximadamente 1 o menos; o aproximadamente 0,1 o menos.

E<sub>máx</sub> (%) para GTP de μ es el efecto máximo obtenido por un compuesto en relación con el efecto obtenido por DAMGO, un agonista μ estándar. Generalmente el valor de E<sub>máx</sub> (%) para GTP de μ mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor u otros afecciones. Típicamente, los compuestos de la invención tendrán una E<sub>máx</sub> (%) para GTP de μ de más de aproximadamente un 10%; o más de aproximadamente un 20%. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán una E<sub>máx</sub> (%) para GTP de μ de más de aproximadamente un 50%; o de más de aproximadamente un 65%; o de más de aproximadamente un 75%; o de más de aproximadamente un 85%; o de más de aproximadamente un 100%.

**Procedimientos de ensayo de unión del receptor opioide κ:** las membranas de las células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor opioide κ (κ) (clonado internamente) se prepararon mediante el lisado de células en un tampón hipotónico enfriado en hielo (2.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 50 mM de HEPES, pH 7,4) (placa 10 mL/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/ mortero de Teflón. Las membranas se recolectaron mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4°C y los gránulos se volvieron a suspender en tampón hipotónico para alcanzar una concentración final de 1 a 3 mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinaron usando un reactivo del ensayo de proteína BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas del receptor κ se almacenaron a -80°C.

Los ensayos de desplazamiento de la dosis de radioligando utilizaron 0,4 nM [<sup>3</sup>H]-U69,593 (GEHealthcare, Piscataway, NJ; 40 Ci/mmol) con 15 μg de proteína precursora (receptor opioide κ recombinante expresado en células HEK 293; preparación interna) en un volumen final de 200 μl de tampón de unión (5% de DMSO, 50 mM de base de Trizma, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de 10 μM de naloxona no etiquetada o U69,593. Todas las reacciones tuvieron lugar en placas de propileno de 96 pocillos durante 1 hora a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente mojadas en un 0.5% polietilimina (Sigma). Se realizó el cultivo en un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido por cinco lavados de filtración con 200 μl de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1 a 2 horas. Se agregaron cincuenta μl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un Contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo.

**Datos de unión del receptor opioide κ:** en algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán un K<sub>i</sub> (nM) para los receptores κ de aproximadamente 10.000 o más (que, a los efectos de la invención, se interpreta como si no tuviera unión a los receptores κ). Algunos compuestos de la invención tendrán un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para los receptores κ. En algunas realizaciones los compuestos de la invención tendrán un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o aproximadamente 5000 o menos; o aproximadamente 10 00 o menos; o aproximadamente 500 o menos; o aproximadamente 450 o menos; o aproximadamente 350 o menos; o aproximadamente 200 o menos; o aproximadamente 100 o menos; o aproximadamente 50 o menos; o aproximadamente 10 o menos o aproximadamente 1 o menos; o aproximadamente 0.1 o menos.

**Procedimientos del ensayo funcional del receptor opioide κ:** Los ensayos de unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS funcional se llevaron a cabo de la siguiente manera: se preparó la disolución precursora del receptor opioide κ mediante la incorporación secuencial de concentraciones finales de 0,026 μg/μl de la proteína precursora de κ (internamente), 10 μg/mL de saponina, 3 μM de GDP y 0,20 nM de [<sup>35</sup>S]GTPγS en el tampón de unión (100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 20 mM de HEPES, pH 7,4) en hielo. La disolución precursora preparada (190 μl/pocillo) se transfirió a placas de propileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μl de 20x de soluciones madre concentradas del agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/B Unifilter de 96 pocillos

(Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200  $\mu$ l de tampón de unión enfriado en hielo (10 mM de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 10 mM de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,4). Las placas del filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Top Packard durante 1 min/pocillo.

5 **Datos funcionales del receptor opioide  $\kappa$ :**  $\text{EC}_{50}$  para GTP de  $\kappa$  es la concentración de un compuesto que produce un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor  $\kappa$ . Algunos compuestos de la invención tendrán una  $\text{EC}_{50}$  (nM) para GTP de  $\kappa$  de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor opioide  $\kappa$ . En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán una  $\text{EC}_{50}$  (nM) para GTP de  $\kappa$  de aproximadamente 10.000 o menos; o aproximadamente 5000 o menos; o aproximadamente 2000 o menos; o aproximadamente 1500 o menos; o aproximadamente 1000 o menos; o aproximadamente 600 o menos; o aproximadamente 100 o menos; o aproximadamente 50 o menos; o aproximadamente 25 o menos; o aproximadamente 10 o menos; o aproximadamente 1 o menos; o aproximadamente 0.1 o menos.

15  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\kappa$  es el efecto máximo obtenido por un compuesto en relación con el efecto obtenido por U69,593. Algunos compuestos de la invención tendrán un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\kappa$  de más de aproximadamente un 1%; o de más de aproximadamente un 5%; o de más de aproximadamente un 10%; o de más de aproximadamente un 20%. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\kappa$  de más de aproximadamente un 50%; o de más de aproximadamente un 75%; o de más de aproximadamente un 90%; o de más de aproximadamente un 100%.

25 **Procedimientos de ensayo de unión del receptor opioide  $\delta$ :** los procedimientos de ensayo de unión del receptor opioide  $\delta$  se llevaron a cabo de la siguiente manera. Los ensayos de desplazamiento de la dosis del radioligando utilizaron [ $^3\text{H}$ ]-Naltrindol 0,3 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT; 33,0 Ci/mmol) con 5  $\mu$ g de proteína precursora (Perkin Elmer, Shelton, CT) en un volumen final de 500  $\mu$ l de tampón de unión (5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 5% de DMSO, 50 mM de base de Trizma, pH 7,4). Se determinó la unión no específica en presencia de 25  $\mu$ M de naloxona no etiquetada. Todas las reacciones se produjeron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 hora a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente mojadas en un 0.5% de polietilenimina (Sigma). El cultivo se realizó utilizando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido por cinco lavados de filtración con 500  $\mu$ l de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1 a 2 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un Contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo.

35 **Datos de unión del receptor opioide  $\delta$ :** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) para los receptores  $\delta$  de aproximadamente 10.000 o más (que, a los efectos de la invención, se interpreta como que no tiene unión a los receptores  $\delta$ ). Algunos compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para los receptores  $\delta$ . En una realización, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 9000 o menos. En otra realización, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 7500 o menos; o de aproximadamente 6500 o menos; o de aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 3000 o menos; o de aproximadamente 2500 o menos. En una realización, los compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1000 o menos; o de aproximadamente 500 o menos; o de aproximadamente 350 o menos; o de aproximadamente 250 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 10 o menos.

45 **Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide  $\delta$ :** los ensayos de unión de [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S funcional fueron realizados de la siguiente manera: se preparó la disolución precursora del receptor opioide  $\delta$  mediante la incorporación secuencial de concentraciones finales de 0,026  $\mu$ g/ $\mu$ l  $\delta$  de la proteína precursora (Perkin Elmer, Shelton, CT), 10  $\mu$ g/mL de saponina, 3  $\mu$ M de GDP y 0,20 nM [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S al tampón de unión (100mM de NaCl, 10mM de  $\text{MgCl}_2$ , 20mM de HEPES, pH 7,4) en hielo. La disolución precursora preparada (190  $\mu$ l/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10  $\mu$ l de 20x soluciones madre concentradas de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/B Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) utilizando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 $\mu$ l de tampón de unión enfriado en hielo (10 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 10 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1 a 2 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo.

60 **Datos funcionales del receptor opioide  $\delta$ :**  $\text{EC}_{50}$  para GTP de  $\delta$  es la concentración de un compuesto que brinda un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide  $\delta$ . Algunos compuestos de la invención tendrán típicamente una  $\text{EC}_{50}$  (nM) para GTP de  $\delta$  de aproximadamente 20.000 o menos; o aproximadamente 10.000 o menos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán una  $\text{EC}_{50}$  (nM) para GTP de  $\delta$  de aproximadamente 3500 o menos; o aproximadamente 1000 o menos; o aproximadamente 500 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o aproximadamente 90 o menos; o aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 25 o menos; o de aproximadamente 10 o menos.

$E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\delta$  es el efecto máximo obtenido por un compuesto en relaci3n con el efecto obtenido por met-enkefalina. Algunos compuestos de la invenci3n tendrán un  $E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\delta$  de más de aproximadamente un 1%; o más de aproximadamente un 5% o de más de aproximadamente un 10%. En una realizaci3n, los compuestos de la invenci3n tendrán un  $E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\delta$  de más de aproximadamente un 30%. En otras realizaciones, los compuestos de la invenci3n tendrán un  $E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\delta$  de más de aproximadamente un 50%; o de más de aproximadamente un 75%; o de más de aproximadamente un 90%. En otra realizaci3n, los compuestos de la invenci3n tendrán un  $E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\delta$  de aproximadamente un 100% o más.

10 **Procedimiento de ensayo de uni3n del receptor ORL-1:** las membranas de las células HEK-293 que expresan el receptor tipo receptor opioide humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) se prepararon mediante el lisado de células en un tamp3n hipot3nico enfriado en hielo (2,5 mM de  $MgCl_2$ , 50 mM de HEPES, pH 7,4) (placa 10 ml/10 cm) seguido por una homogeneizaci3n con un triturador de tejido/mortero de tefl3n. Las membranas se recolectaron mediante centrifugaci3n a 30.000 x g durante 15 minutos a 4°C y los gránulos se volvieron a suspender en tamp3n hipot3nico a una concentraci3n final de 1 a 3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el reactivo del ensayo de proteína BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 se almacenaron a -80°C.

20 Los ensayos de uni3n del radioligando (evaluaci3n y desplazamiento de la dosis) utilizaron 0,1 nM [ $^3H$ ]-nociceptina (Perkin Elmer, Shelton, CT; 87,7 Ci/mmol) con 12  $\mu g$  de proteína precursora en un volumen final de 500  $\mu l$  de tamp3n de uni3n (10 mM  $MgCl_2$ , 1 mM EDTA, 5% DMSO, 50 mM HEPES, pH 7,4). La uni3n no específica se determin3 en presencia de 10 nM de nociceptina no etiquetada (American Peptide Company). Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 hora a temperatura ambiente. Las reacciones de uni3n concluyeron mediante filtraci3n rápida en placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente mojadas en un 0,5% de polietilenimina (Sigma). El cultivo se realiz3 utilizando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de tres lavados de filtraci3n con 500  $\mu l$  de tamp3n de uni3n enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu l$ /pocillo de c3ctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo. Los datos de los experimentos de evaluaci3n y desplazamiento de la dosis se analizaron utilizando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de la curva en GraphPad PRISM™, v. 3.0 o versi3n superior, respectivamente, o una funci3n interna para el ajuste de curva de competici3n de un sitio.

35 **Datos de uni3n del receptor ORL-1:** Algunos compuestos de la invenci3n tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1000 o menos. En una realizaci3n, los compuestos de la invenci3n tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 500 o menos. En otras realizaciones, los compuestos de la invenci3n tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 300 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 20 o menos. En otras realizaciones, los compuestos de la invenci3n tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos o de aproximadamente 0,1 o menos.

40 **Procedimiento de ensayo funcional del receptor ORL-1:**

45 Las membranas de las células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor opioide humano tipo (ORL-1) (Perkin, Elmer, Shelton, CT) se prepararon mediante el lisado de células en un tamp3n hipot3nico enfriado en hielo (2,5 mM de  $Cl_2$ , 50 mM de HEPES, pH 7,4) (placa de 10 ml/10 cm) seguido de una homogeneizaci3n con un triturador de tejido/ mortero de Tefl3n. Las membranas se recolectaron mediante centrifugaci3n a 30,000 x g durante 15 minutos a 4°C, y los gránulos se volvieron a suspender en tamp3n hipot3nico a una concentraci3n final de 1 a 3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando un reactivo de ensayo proteico BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 se almacenaron a -80°C.

50 Los ensayos de uni3n de [ $^{35}S$ ]GTP $\gamma$ S funcional se realizaron de la siguiente manera: se prepar3 una disoluci3n precursora de ORL-1 mediante la incorporaci3n secuencial de concentraciones finales de 0.026  $\mu g/\mu l$  de proteína precursora de ORL-1, 10  $\mu g/ml$  de saponina, 3  $\mu M$  de GDP y 0,20 nM de [ $^{35}S$ ]GTP $\gamma$ S en el tamp3n de uni3n (100 mM NaCl, 10 mM  $MgCl_2$ , 20 mM HEPES, pH 7,4) en hielo. La disoluci3n precursora preparada (190  $\mu l$ /pocillo) se transfiri3 a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10  $\mu l$  de 20x de soluciones madre concentradas del agonista/nociceptina preparada en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitaci3n. Las reacciones concluyeron mediante filtraci3n rápida en placas de filtro GF/B Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por tres lavados de filtraci3n con 200  $\mu l$  de tamp3n de uni3n enfriado en hielo (10 mM  $NaH_2PO_4$ , 10 mM  $Na_2HPO_4$ , pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu l$ /pocillo de c3ctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Top de Packard durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de la curva de respuesta a la dosis sigmoidal en GraphPad PRISM v. 3.0 o versi3n superior, o una funci3n interna para el ajuste de curva de respuesta a la dosis sigmoidal no lineal.

65



**Datos funcionales del receptor ORL-1:** EC<sub>50</sub> para GTP de ORL-1 es la concentración de un compuesto que brinda un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención que tienen una afinidad de unión alta (es decir un valor K<sub>i</sub> bajo) tendrán típicamente una EC<sub>50</sub> (nM) para GTP de ORL-1 mayor a 10,000 (es decir, no estimulará las concentraciones terapéuticas). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán una EC<sub>50</sub> (nM) para GTP de ORL-1 de aproximadamente 20.000 o menos. En una realización, los compuestos de la invención tendrán una EC<sub>50</sub> (nM) para GTP de ORL-1 de aproximadamente 10.000 o menos; o aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos. En otras realizaciones, los compuestos de la invención tendrán una EC<sub>50</sub> (nM) para GTP de ORL-1 de aproximadamente 100 o menos; o aproximadamente 10 o menos; o aproximadamente 1 o menos; o aproximadamente 0,1 o menos

El % de E<sub>máx</sub> para GTP de ORL-1 es el efecto máximo obtenido por un compuesto en relación con el efecto obtenido por la nociceptina, un estándar del agonista de ORL-1. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán un E<sub>máx</sub> para GTP de ORL-1 menor al 10% (que a los efectos de la invención, se interpreta como que tiene actividad antagonista en los receptores ORL-1). Algunos compuestos de la invención tendrán un E<sub>máx</sub> (%) para GTP de ORL-1 mayor al 1% o mayor al 5%; o mayor al 10%. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tendrán un E<sub>máx</sub> para GTP de ORL-1 mayor al 20% o mayor al 50% o mayor al 75% o mayor al 88% o mayor al 100%.

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

**Ensayo en animales:** cada experimento utiliza ratas que pesan entre 200 y 260 g al comienzo del experimento. Las ratas se alojan en grupos y tienen libre acceso a alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un compuesto de la invención, en cuyo caso, el alimento se quita durante aproximadamente 16 horas antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación a las ratas tratadas con un compuesto de la invención. El grupo de control recibe el vehículo para el compuesto de la invención. El volumen del vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen del vehículo y el compuesto de la invención administrado al grupo de ensayo.

**Dolor agudo:** para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención del dolor agudo, se utilizó un ensayo de sacudida de la cola. Las ratas fueron contenidas cuidadosamente con la mano y la cola se expuso a un haz de calor radiante enfocado a un punto de 5 cm desde la punta utilizando una unidad de sacudida de la cola (Modelo 7360, disponible comercialmente de Ugo Basile de Italia). Las latencias de sacudida de cola se definieron como el intervalo entre el comienzo del estímulo térmico y la sacudida de la cola. Los animales que no respondieron dentro de los 20 segundos fueron eliminados de la unidad de sacudida de la cola y asignados una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de sacudida de cola se midieron inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración del compuesto de la invención. Los datos se expresaron como latencias de sacudida de cola y el porcentaje del efecto máximo posible (% de MPE), es decir, 20 segundos, se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{Latencia post-administración}) - (\text{Latencia pre-administración})]}{(20 \text{ s} - \text{Latencia pre-administración})} \times 100$$

El ensayo de sacudida de cola se describe en F.E. D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation," J. Pharmacol. Exp. Ther. 72:74-79 (1941).

El compuesto 22, administrado por vía subcutánea a una dosis de 3 mg/kg aumentó significativamente las latencias de sacudida de cola, en comparación con las ratas tratadas con vehículo 1, 3 y 5 horas después de la administración del fármaco (Figura 1). El compuesto 22, administrado por vía subcutánea a una dosis de 1 mg/kg aumentó significativamente las latencias de sacudida de cola 1 hora después de la administración del fármaco (Figura 1).

Para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención del dolor agudo, se utilizó un ensayo de placa caliente en ratas. Las ratas fueron evaluadas utilizando un aparato de placa caliente que consiste de un cilindro de acrílico plexiglass con un piso metálico caliente mantenido a una temperatura entre 48°C y 52°C (Modelo 7280, disponible comercialmente de Ugo Basile de Italia). Las ratas se colocaron en el cilindro en el aparato de placa caliente durante 30 segundos máximo o hasta que exhibieron una conducta inofensiva (extremo de comportamiento), en cuyo caso fueron removidas de la placa caliente y se registró la latencia de respuesta. Las latencias de la placa caliente se midieron inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración del compuesto de la invención. El extremo de comportamiento inofensivo se definió como cualquiera de los siguientes: 1) retirada de pata, como una elevación sostenida o con agitación o lamedura; 2) alternado de la elevación del pie; 3) escape o intento de escape del dispositivo de ensayo; 4) vocalización. Los datos se expresaron como latencia de respuesta y el porcentaje del efecto máximo posible se calculó como se describió anteriormente

para el ensayo de sacudida de cola. El ensayo de placa caliente se describe en G. Woolfe and A.D. Macdonald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80:300-307 (1944).

5 El compuesto 22 administrado por vía subcutánea a una dosis de 1 o 3 mg/kg, aumentó significativamente las latencias de la placa caliente 1, 3 y 5 horas después de la administración del fármaco (Figura 2).

10 **Dolor inflamatorio:** para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio, se puede usar el modelo de adyuvante completo de Freund ("FCA") de dolor inflamatorio. La inflamación inducida por FCA de la pata trasera de la rata se asocia con el desarrollo de hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y brinda predicción confiable de la acción anti hiperalgésica de los 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)). La pata trasera izquierda de cada animal recibe 50 µL de inyección intraplantar de un 50% de FCA. Antes de la inyección de FCA (base) y 24 horas después de la inyección, se evalúa al animal para verificar la respuesta al estímulo mecánico nocivo determinando PWT, como se describe a continuación. Posteriormente las ratas reciben una inyección única de 1, 3 o 10 mg/kg de Compuesto de la invención; 30 mg/kg de un fármaco de control seleccionado de Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo.

20 Las respuestas al estímulo mecánico nocivo se determinan 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada animal se define de la siguiente manera:

$$\% \text{ de reversión} = \frac{[(\text{PWT post-administración}) - (\text{PWT pre-administración})]}{[(\text{PWT de base}) - (\text{PWT pre-administración})]} \times 100$$

25 **Dolor neuropático:** para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención del dolor neuropático, se puede utilizar el modelo de Seltzer o el modelo de Chung.

30 En el modelo de Seltzer, se utiliza el modelo de unión del nervio ciático parcial para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Z. Seltzer et al., "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury," *Pain* 43:205-218 (1990)). La unión parcial del nervio ciático izquierdo se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano /O<sub>2</sub>. Con posterioridad a la inducción de la anestesia, el muslo izquierdo de la rata se rasura y el nervio ciático se expone a un nivel de muslo alto a través de una pequeña incisión y se limpian cuidadosamente los tejidos conectivos circundantes en un sitio cercano al trocánter distal al punto en que el nervio semitendinoso del bíceps posterior sale del nervio ciático común. Se inserta una sutura de seda de 7-0 en el nervio con una mini-aguja de corte reverso con una curvatura de 3/8, y se une con firmeza para el dorsal 1/3 a 1/2 del espesor del nervio se sujete dentro de la ligadura. La herida se cierra con una sutura única del músculo (nilón 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular Vetbond. Con posterioridad a la cirugía, el área de la herida se espolvorea con polvo antibiótico. Las ratas tratadas bajo simulacro se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto por el nervio ciático que no se manipula. Con posterioridad a la cirugía, los animales se pesan y colocan en un lugar cálido hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales regresan a sus jaulas hasta que comienza la prueba de comportamiento. El animal se evalúa para verificar la respuesta al estímulo mecánico nocivo determinando PWT, como se describe a continuación, antes de la cirugía (base), posteriormente inmediatamente antes y 1, 3 y 5 horas después de la administración del fármaco. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define de la siguiente manera:

$$\% \text{ de reversión} = \frac{[(\text{PWT post-administración}) - (\text{PWT pre-administración})]}{[(\text{PWT de base}) - (\text{PWT pre-administración})]} \times 100$$

45 En el modelo de Chung, el modelo de unión del nervio espinal de dolor neuropático se utiliza para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano /O<sub>2</sub>. Con posterioridad a la inducción de anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y se separan los músculos paraespinales izquierdos del proceso espinoso en los niveles L<sub>4</sub> - S<sub>2</sub>. El proceso transversal de L<sub>6</sub> se remueve cuidadosamente con un par de pinzas pequeñas para identificar los nervios espinales L<sub>4</sub> - L<sub>6</sub> de manera visual. El nervio espinal izquierdo L<sub>5</sub> (o los nervios espinales izquierdos L<sub>5</sub> y L<sub>6</sub>) se aísla y se une con hilo de seda. Se confirma una hemostasis completa y la herida se sutura utilizando suturas no absorbibles, como suturas de nilón o grapas de acero inoxidable. Las ratas tratadas bajo simulacro pasan por un procedimiento quirúrgico idéntico salvo porque no se manipula el nervio espinal. Con posterioridad a la cirugía, los animales se pesan y reciben una inyección subcutánea (s.c.) de salina o lactato ringer, el área de la herida se espolvorea con polvo antibiótico y se mantienen en un lugar cálido hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales regresan a sus jaulas hasta que comienza la prueba de comportamiento. Los animales se evalúan para verificar la respuesta al

estímulo mecánico nocivo determinando PWT, como se describe a continuación antes de la cirugía (base), posteriormente inmediatamente antes de y 1, 3, y 5 horas después de que reciben un compuesto de la invención. El animal también puede ser evaluado para verificar la respuesta al estímulo térmico nocivo o para la alodinia táctil, como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en S.H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3):355-363 (1992).

**Respuesta al estímulo mecánico como una evaluación de la hiperalgesia mecánica:** se puede utilizar el ensayo de presión de pata para evaluar la hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, se determinaron los umbrales de retirada de la pata trasera (PWT) a un estímulo mecánico nocivo utilizando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente de Ugo Basile de Italia) como se describe en C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se aplica a la pata trasera se fija en 250 g y el extremo se toma como retirada completa de la pata. La PWT se determina una vez para cada rata en cada momento y solo se somete a prueba la pata trasera afectada (ipsilateral; mismo lado que la lesión) o se someten a prueba la pata trasera ipsilateral y contralateral (no lesionada; opuesta a la lesión).

**Respuesta al estímulo térmico como una evaluación de la hiperalgesia térmica:** La prueba plantar puede utilizarse para evaluar la hiperalgesia térmica. Para esta prueba, se determinaron las latencias de retirada de la pata izquierda respecto del estímulo térmico nocivo utilizando un aparato de prueba plantar (disponible comercialmente de Ugo Basile de Italia), siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32(1):77-88 (1988). El tiempo de exposición máxima se fija en 32 segundos para evitar el daño tisular y toda retirada de pata dirigida de la fuente de calor se toma como extremo. Las tres latencias se determinan en cada momento y se promedian. Solo la pata afectada (ipsilateral) se somete a prueba, o tanto la ipsilateral como la contralateral (no lesionada) se someten a prueba.

**Evaluación de alodinia táctil:** para evaluar la alodinia táctil, las ratas se colocan en compartimientos limpios de plexiglás con un piso de malla de alambre y se dejan habituar durante un período de al menos 15 minutos. Después de la habituación, se presentan una serie de monofilamentos de von Frey en la superficie plana del pie (ipsilateral) afectado de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste de seis monofilamentos de diámetro creciente, con presentación, en primer lugar, de la fibra del diámetro más pequeño. Se realizaron cinco ensayos con cada filamento con cada ensayo separado por aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura de 4 a 8 segundos o hasta que se observa el comportamiento de retirada nociceptivo.

**Evaluación de la depresión respiratoria:** para evaluar la depresión respiratoria, se pueden preparar ratas implantando una cánula en la arteria femoral mediante la cual se toman muestras de sangre. Las muestras de sangre se toman antes de la administración del fármaco y 1, 3, 5 y 24 horas después del tratamiento. Las muestras de sangre se procesan utilizando un analizador de gas sanguíneo arterial (por ejemplo, IDEXX VetStat con cartuchos de ensayo respiratorio/gas sanguíneo).

Los dispositivos comparables son una herramienta estándar para el análisis del gas sanguíneo (por ejemplo, D. Torbati et al., 2000 *Intensive Care Med.* (26) 585-591).

**Evaluación de la motilidad gástrica:** los animales son tratados con vehículo, compuesto de referencia o artículo de ensayo mediante sonda gástrica oral a un volumen de 10 mL/kg. Una hora después de la dosis, todos los animales fueron tratados con una disolución de harina de carbón vegetal (un 5% de polvo de carbón vegetal no activado en una disolución de 1% de carboximetilcelulosa en agua) a un volumen de 10 mL/kg. Dos horas después de la dosis (una hora después del carbón vegetal), los animales fueron sacrificados mediante la inhalación de dióxido de carbono o la sobredosis de isoflurano y se identificó el tránsito de harina de carbón vegetal. El estómago y el intestino delgado se removieron cuidadosamente y cada uno se colocó en una superficie absorbente remojada en disolución salina. La distancia entre el píloro y la progresión de la harina de maíz se mide y compara a la distancia entre el píloro y la intersección ileocecal. El tránsito de harina de carbón vegetal se expresa como un porcentaje de la longitud atravesada por el intestino delgado.

### 55 **Composiciones farmacéuticas**

Debido a su actividad, los compuestos de la invención son ventajosamente útiles en la medicina para seres humanos y animales. Como se describió anteriormente, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir una afección en un animal que los necesita. Los compuestos de la invención pueden administrarse a un animal que requiere modulación de los receptores opioides y/u ORL-1.

Cuando un compuesto de la invención se administra a un animal, se puede administrar como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables. Un compuesto de la invención puede administrarse mediante cualquier vía adecuada, según determine el médico. Los procedimientos de administración pueden incluir la vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intravaginal, transdérmica, transmucosa, rectal, por inhalación o tópica

(particularmente en oídos, nariz, ojos o piel). La administración puede ser local o sistémica. En algunas realizaciones, la administración resultará en la liberación de un compuesto de la invención en el torrente sanguíneo.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tener la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, multipartículas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, cápsulas que contienen polvos, cápsulas que contienen multipartículas, pastillas, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, pulverizadores, o cualquier otra forma adecuada para uso. En una realización, la composición tiene la forma de una cápsula (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos No. 5,698,155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), que se incorpora a la presente a modo de referencia.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable para dar la forma para la administración adecuada al 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 similar. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, como agua o un aceite, que incluye aquellos derivados del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similar. Además, se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando se administra un compuesto de la invención por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones de glicerol y dextrosa acuosas pueden emplearse también como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Dichos excipientes farmacéuticos también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similar. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón del pH. Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para formular formas de dosificación oral se describen en el Manual de Excipientes farmacéuticos, American Pharmaceutical Association (1986).

30 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se formulan para la administración oral. Un compuesto de la invención que se administrará oralmente puede tener la forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimido, pastillas, soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Cuando se incorpora un compuesto de la invención en los comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser reducidos, triturados como comprimidos, tener recubrimiento entérico, estar revestidos con azúcar, con una película, tener compresión múltiple o de capas múltiples.

40 Un compuesto de la invención administrado oralmente puede contener uno o más agentes adicionales como por ejemplo, agentes endulzantes como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes y estabilizantes, para brindar formas de dosificación estables y farmacéuticamente agradables. Las técnicas y las composiciones para producir formas de dosificación oral sólidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman y Schwartz, eds., 2da ed.) publicada por Marcel Dekker, Inc. Las técnicas y las composiciones para producir tabletas (comprimidas y moldeadas), cápsulas (de gelatina duras y blandas) y píldoras también se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16<sup>va</sup> ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980). Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno o más disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, endulzantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y similares. Las técnicas y las composiciones para producir formas líquidas de dosificación oral se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Lieberman, Rieger y Banker, eds.) publicado por Marcel Dekker, Inc.

50 Cuando se formula un compuesto de la invención para la administración parenteral mediante inyección (p.ej., infusión continua o en bolo), la formulación puede tener la forma de una suspensión, disolución, o emulsión en un vehículo aceitoso o acuoso, y dichas formulaciones pueden comprender, además, aditivos farmacéuticamente necesarios como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, y similares. Cuando se debe inyectar un compuesto de la invención por vía parenteral, puede tener la forma, por ejemplo, de una disolución estéril isotónica. Un compuesto de la invención también puede tener la forma de un polvo para la reconstitución como una formulación inyectable.

60 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se formula en una composición farmacéutica para la administración intravenosa. Típicamente, dichas composiciones comprenden un tampón acuoso isotónico y estéril. En caso de ser necesario, las composiciones pueden incluir un agente solubilizante. Un compuesto de la invención para la administración intravenosa puede incluir opcionalmente una anestesia local como benzocaína o prilocaína para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran en forma independiente o mezclados en una forma de dosificación por unidad, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o

un concentrado libre de agua en un contenedor herméticamente sellado como una ampolla o bolsa que indica la cantidad de agente activo. Cuando se debe administrar un compuesto de la invención mediante infusión, se puede dispensar, por ejemplo con una botella de infusión que contiene agua o salina de grado farmacéutico estéril. Cuando se administra un compuesto de la invención mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o se puede proporcionar salina para que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

Cuando un compuesto de la invención se debe administrar por inhalación, se puede formular en un aerosol seco, o una disolución acuosa o parcialmente acuosa.

En otra realización, se puede administrar un compuesto de la invención en una vesícula, en particular, un liposoma (véase Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); y Treat et al., *Liposomes in Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 y 353-365 (1989)).

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra localmente. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un vendaje de herida después de la cirugía, mediante inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio o enema o mediante un implante, como un implante de material poroso, no poroso o gelatinoso que incluye membranas, como membranas sialísticas o fibras.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse en una forma de liberación inmediata. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse en un sistema de liberación controlada o sistema de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica sobre los resultados alcanzados por las contrapartes de liberación no controlada o no sostenida. En una realización, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un compuesto de la invención para tratar o prevenir la afección (o un síntoma de éste) en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad extendida del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida, y mayor cumplimiento. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente el tiempo de comienzo de la acción u otras características como los niveles de la Composición de la invención en sangre, y por ende reducir la ocurrencia de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar, inicialmente, una cantidad de un compuesto de la invención que produce inmediatamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado y libera gradual y continuamente otras cantidades del compuesto de la invención para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico sobre un período extendido de tiempo. Para mantener un nivel constante del compuesto de la invención en el cuerpo, el compuesto de la invención puede ser liberado de la forma de dosificación a un intervalo que reemplazará la cantidad de Compuesto de la invención metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede verse estimulada por varias condiciones que incluyen, a modo no taxativo, cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

Los medios de liberación controlada y la liberación sostenida para el uso de acuerdo con la invención pueden seleccionarse de aquellos conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen, entre otros, aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos No. 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, cada una de las cuales se incorpora a la presente a modo de referencia. Dichas formas de dosificación se pueden utilizar para permitir la liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de capas múltiples, micropartículas, multipartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de estos para dar el perfil de liberación deseado en varias proporciones. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida conocidas en la técnica, que incluyen aquellas descritas en la presente, pueden seleccionarse inmediatamente para uso con los ingredientes activos de la invención en virtud de la presente divulgación. Véase también Goodson, "Dental Applications" (pp. 115-138) en *Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation*, R.S. Langer y D.L. Wise eds., CRC Press (1984). Otros sistemas de liberación controlada o sostenida que se discuten en la revisión de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) pueden seleccionarse para uso de acuerdo con la presente invención. En una realización se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); *Sefton, CRC Crit. 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 realización, se pueden usar los materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer y Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and 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)). En otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada o sostenida cerca de una diana de un compuesto de la invención, p.ej., en la columna espinal, cerebro o tracto gastrointestinal requiriendo así únicamente una fracción de la dosis sistémica.

Cuando está en forma de comprimido o píldora, una composición farmacéutica de la invención puede revestirse para demorar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando así una acción sostenida en un período extendido de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto conductor osmóticamente activo también son adecuadas para las composiciones administradas por vía oral. En estas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula posee un compuesto conductor que se hincha para desplazar el agente o la composición de agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden generar un perfil de administración de orden cero en oposición a los perfiles adulterados de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retraso como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándar como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes tienen un grado farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas de dosificación por unidad única adecuadas para la administración oral, como por ejemplo, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, y caplet, que se adaptan para la liberación controlada o sostenida.

La cantidad del compuesto de la invención que es efectiva para el tratamiento o la prevención de una afección puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. Asimismo, los ensayos *in vitro* y/o *in vivo* pueden emplearse opcionalmente para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se empleará dependerá de, por ejemplo, la vía de administración y el grado de afección que se tratará y puede decidirse de acuerdo con la opinión del médico y/o las circunstancias de cada animal. Las variaciones en la dosificación pueden producirse en función de los factores típicos como el peso, la edad, el género y la condición física (por ejemplo, la función hepática y renal) del animal en tratamiento, la afección que se tratará, la gravedad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de cualquier efecto secundario dañino y el compuesto particular utilizado, entre otras cosas.

Las cantidades de dosificación efectivas adecuadas pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 3000 mg/kg de peso corporal del animal por día, aunque suelen oscilar entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal del animal por día o entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y 1000 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 oscila entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del animal por día de un compuesto de la invención. En otra realización, aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal y 50 mg/kg de peso corporal del animal por día; y en otra realización, entre aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del animal por día.

La administración puede ser una dosis única o una dosis dividida. En una realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 24 horas hasta disminuir la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 12 horas hasta disminuir la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 8 horas hasta disminuir la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 6 horas hasta disminuir la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 4 horas hasta disminuir la afección. Las cantidades de dosificación efectivas se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de la invención, las cantidades de dosificación efectivas corresponderán a la cantidad total administrada.

En los casos en que una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 entra en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función del receptor ORL-1 en una célula oscilará típicamente entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-4}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-5}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-6}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-9}$  mol/L de una disolución o suspensión del compuesto en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables. En una realización, el volumen de disolución o suspensión que comprende el compuesto de la invención oscilará entre aproximadamente 0,01  $\mu$ L y aproximadamente 1 mL. En otra realización, el volumen de la disolución o suspensión será de aproximadamente 200  $\mu$ L.

En los casos en que una célula capaz de expresar los receptores opioides  $\mu$  entra en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides  $\mu$  en una célula oscilará típicamente entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-4}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-5}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-6}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-9}$  mol/L de una disolución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables. En una realización, el volumen de disolución o suspensión que comprende el compuesto de la invención oscilará entre aproximadamente 0,01  $\mu$ L y aproximadamente 1 mL. En otra realización, el volumen de la disolución o suspensión será de aproximadamente 200  $\mu$ L.

En los casos en que una célula capaz de expresar los receptores opioides  $\delta$  entra en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides  $\delta$  en una célula oscilará típicamente entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-4}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-5}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-6}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-9}$  mol/L de una disolución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables. En una realización, el volumen de la disolución o suspensión que comprende el compuesto de la invención oscilará entre aproximadamente 0,01  $\mu$ L y aproximadamente 1 mL. En otra realización, el volumen de la disolución o suspensión será de aproximadamente 200  $\mu$ L.

En los casos en que una célula capaz de expresar los receptores opioides  $\kappa$  entra en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides  $\kappa$  en una célula oscilará típicamente entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-4}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-5}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-6}$  mol/L, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/L y aproximadamente  $10^{-9}$  mol/L de una disolución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables. En una realización, el volumen de la disolución o suspensión que comprende el compuesto de la invención oscilará entre aproximadamente 0,01  $\mu$ L y aproximadamente 1 mL. En otra realización, el volumen de la disolución o suspensión será de aproximadamente 200  $\mu$ L.

Los compuestos de la invención pueden someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes del uso en seres humanos. Los sistemas de modelo animal pueden utilizarse para demostrar seguridad y eficacia. Algunos compuestos de la invención tendrán una  $ED_{50}$  para tratar el dolor inflamatorio que oscila entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg. Algunos compuestos de la invención producirán analgesia y/o anti-hiperalgia significativa en dosis que no inducen la depresión respiratoria. Por el contrario, la tensión del oxígeno, la saturación del oxígeno y el pH disminuyen significativamente mientras que el dióxido de carbono aumenta significativamente en muestras sanguíneas tomadas de ratas que recibieron dosis efectivas de opioides convencionales como morfina.

De acuerdo con la invención, los procedimientos para tratar o prevenir una afección en un animal que lo necesita pueden comprender la coadministración al animal de 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 conocido o determinable por un médico en base a esta divulgación y estudios clínicos publicados. En una realización de la invención, en el cual se administra un segundo agente terapéutico a un animal para el tratamiento de una afección (por ejemplo, dolor), la cantidad efectiva mínima del compuesto de la invención (es decir, el primer agente terapéutico) será menor a la cantidad efectiva mínima que sería administrada en las circunstancias en el cual no se administra un segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico actúan en forma adicional o sinérgica para tratar o prevenir una afección. Alternativamente, el segundo agente terapéutico puede utilizarse para tratar o prevenir una afección que es diferente de la afección por el cual se administra el primer agente terapéutico, y dicha afección puede ser o no una afección como se definió anteriormente. En una realización, un compuesto de la invención se administra concurrentemente 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 concurrentemente. En otra realización, se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la invención antes o después de 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 produce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la invención produce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una afección.

El segundo agente terapéutico puede ser, por ejemplo, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente antimigraña, un inhibidor de la Cox-1A, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un antiemético, un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador del canal de  $Ca^{2+}$ , un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir UI, un agente para tratar o prevenir la ansiedad, un agente para tratar o prevenir una afección de la 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 diarrea, un agente para tratar o prevenir la presión alta, un agente para tratar o prevenir la epilepsia, un agente para tratar o prevenir la anorexia/caquexia, un agente para tratar o prevenir la toxicomanía, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir EII, un agente para tratar o prevenir SII, un agente para tratar o prevenir una afección adictivo, un agente para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson o el parkinsonismo, un agente para tratar o prevenir un ACV, un agente para tratar o prevenir una convulsión, un agente para tratar o prevenir una afección prurítico, un agente para tratar o prevenir la psicosis, un agente para tratar o prevenir la enfermedad de Huntington, un agente para tratar o prevenir ELA, un agente para tratar o prevenir una afección cognitivo, un agente para tratar o prevenir migrañas, un agente para tratar, prevenir o inhibir el vómito, un agente para tratar o prevenir la disquinesia, un agente para tratar o prevenir la depresión o cualquier mezcla de estos.

Los ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, a modo no taxativo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, becilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmeltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propirano, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, derivados farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier mezcla de estos.

En algunas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, derivados farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier mezcla de estos.

Los ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen, a modo no taxativo, agentes antiinflamatorios no esteroides, como aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofenol, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, un derivado farmacéuticamente aceptable de estos, o cualquier mezcla de estos. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases de químicos no limitantes de analgésico antipirético, fármacos antiinflamatorios no esteroides: derivados de ácido salicílico, que incluyen aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para-aminofenol que incluyen acetaminofeno y fenacetina; ácidos acéticos de indol e indeno, que incluyen, indometacina, sulindac, y etodolac; ácidos heteroaril acéticos, que incluyen tolmetina, diclofenac, y cetorolac; ácidos antranílicos (fenamatos) que incluyen ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos que incluyen oxicam (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinodionas (fenilbutazona, oxifentartazona); alcanonas, que incluyen nabumetona; un derivado farmacéuticamente aceptable de éste o cualquier mezcla de estos. Para una descripción más detallada de los AINE, véase Paul A. Insel, *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9<sup>a</sup> ed 1996); y Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs en Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol IA* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19<sup>na</sup> ed. 1995), que se incorporan en la presente en su totalidad a modo de referencia.

Los ejemplos de inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5-lipoxigenasa útiles, así como también combinaciones de estos se describen en la patente de Estados Unidos No. 6.136.839, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. Los ejemplos de inhibidores de la Cox-II útiles incluyen, a modo no taxativo, 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 estos o cualquier mezcla de estos.

Los ejemplos de agentes antimigraña útiles incluyen, a modo no taxativo, alpiroprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, un derivado farmacéuticamente aceptable de estos o cualquier mezcla de estos.

Los ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, a modo no taxativo, acetilfenoturida, albutoína, aloxidona, aminoglutotimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxentiroína, eterobarb, 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, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sodio, bromuro de potasio pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solano, bromuro de estrontio, suclofenida, sultiame, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de estos o cualquier mezcla de estos.

Los ejemplos de bloqueadores del canal de Ca<sup>2+</sup> útiles incluyen, a modo no taxativo, bepridilo, clentiazem, diltiazem, fendilina, gallopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamilo, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinnarizina, flunarizina, lidoflazina,



lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de estos o cualquier mezcla de estos.

5 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir UI incluyen, a modo no taxativo, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, diciclomina, un derivado farmacéuticamente aceptable de estos o cualquier mezcla de estos.

10 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad incluyen, a modo no taxativo, benzodiazepinas, como alprazolam, brotizolam, clordiazepoxida, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, y triazolam; agentes no-benzodiazepinas, como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, Zolpidem, y zaleplon; tranquilizantes, como barbituatos, p.ej., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; propanodiol carbamatos, como meprobamato y tibamato; un derivado farmacéuticamente aceptable de estos o cualquier mezcla de estos.

15 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la diarrea incluyen, a modo no taxativo, difenoxilato, loperamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de estos o cualquier mezcla de estos.

20 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia incluyen, a modo no taxativo, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, vigabatrina, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de estos o cualquier mezcla de estos.

25 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la toxicomanía incluyen, a modo no taxativo, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiato, 3-fenoxipiridina, hidroclicloruro de levometadil acetato, antagonistas de serotonina, un derivado farmacéuticamente aceptable de estos o cualquier mezcla de estos.

30 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, antieméticos, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, antidepresivos, y agentes anticancerígenos son conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por los entendidos en la técnica. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una afección de la memoria, la obesidad, estreñimiento, tos, presión arterial alta, anorexia/caquexia, una úlcera, EII, SII, trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson o parkinsonismo, un ACV, una convulsión, una afección prurítico, psicosis, enfermedad de Huntington, ELA, una afección cognitivo, migraña, disquinesia, depresión y/o tratar, prevenir o inhibir el vómito incluyen aquellos conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por un entendido en la técnica.

40 Una composición de la invención se prepara mediante un procedimiento que comprende mezclar un compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste), con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables. La mezcla puede lograrse utilizando procedimientos conocidos para mezclar un compuesto (o derivado) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables. En una realización, el compuesto de la invención (o sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de éste) está presente en la composición en una cantidad efectiva.

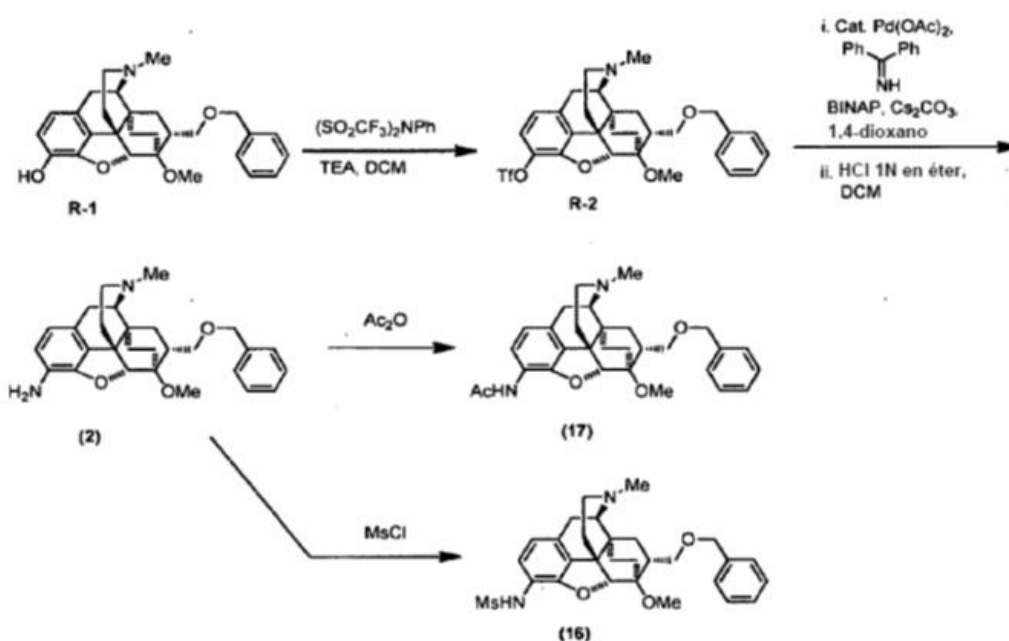
45

## Ejemplos

### Ejemplo 1

50 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-amina (Compuesto 2); N-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)acetamida (Compuesto 17); N-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)metanosulfonamida (Compuesto 16); y

55 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-amina (Compuesto 10)



Se agregó N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,7 g, 4,6 mmol) a una disolución a 0 °C de disolución de R-1 (1,4 g, 3,1 mmol) y TEA (0,6 mL, 4,6 mmol) en DCM (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 hrs. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% ETOAc/hexanos) para proporcionar R-2 como una espuma marrón claro. Rendimiento: 1,80 g (100%)

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,42-7,25 (m, 5H), 6,95 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,52 (dd,  $J = 15,9, 12,1$  Hz, 2H), 3,73 (dd,  $J = 8,8, 4,1$  Hz, 1H), 3,53 (dd,  $J = 8,8, 8,5$  Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,10 (d,  $J = 19,0$  Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,71 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 2,47 (dd,  $J = 11,8, 5,2$  Hz, 1H), 2,32-2,16 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (m, 3H), 1,14 (m, 1H), 0,67 (m, 1H).

Se insufló gas nitrógeno a través de una mezcla de R-2 (1,04 g, 2,83 mmol), acetato de paladio (0,04 g, 0,17 mmol), y BINAP (0,12 g, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) durante 5 min. Se agregaron carbonato de cesio (1,79 g, 5,52 mmol) y benzofenona imina (0,69 mL, 4,13 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 hr. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto que se obtuvo se trató con disolución 2N acuosa de ácido clorhídrico (30 mL) y THF (20 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 hr. La mezcla de reacción se extrajo con éter para eliminar las impurezas no básicas. La capa acuosa remanente se basificó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar Compuesto 2 como la base libre (0,61 g, ~90% de pureza) como una goma amarillo pálido. Una porción de la base libre (110 mg) se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. La purificación adicional mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 2 sal TFA como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 30 mg.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8,77 (bs, 1 H), 7,48-7,23 (m, 6H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,51 (dd,  $J = 15,7, 12,1$  Hz, 2H), 3,68 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,61 (dd,  $J = 9,1, 3,8$  Hz, 1H), 3,48 (m, dd,  $J = 9,1, 9,1$  Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,85-2,61 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (dd,  $J = 13,2, 5,0$  Hz, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,29-1,12 (m, 2H), 0,61 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 447$  [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (Calc: 447,6).

A una disolución de Compuesto 2 (78 mg, 0,175 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se agregó piridina (29  $\mu\text{L}$ , 0,35 mmol, 2 eq.) seguido de anhídrido acético (18  $\mu\text{L}$ , 0,19 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hr y posteriormente a temperatura ambiente durante 10 hr. La reacción se inactivó con carbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) proporcionó 58 mg (68%) de Compuesto 17 como la base libre, que se convirtió en su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 51 mg.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9,53 (s, 1H), 9,03 (br. s, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H), 6,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,51 (dd,  $J = 14,9, 12,1$  Hz, 2H), 3,70 (br. d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,42-

3,54 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,09 -3,18 (m, 1H), 2,73 -2,92 (m, 6H), 2,21 -2,41 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,76 -1,89 (m, 1H), 1,51 -1,62 (m, 1H), 1,33 -1,44 (m, 1H), 1,10 -1,28 (m, 2H), 0,55 -0,70 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 489 [M + H]^+$  (Calc: 489,6).

5 A una disolución de Compuesto 2 (74 mg, 0,166 mmol, 1 eq.) y trietilamina (50  $\mu$ L) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (28  $\mu$ L, 0,36 mmol, 2,2 eq.) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 hr. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) proporcionó 16,7 mg (19%) de Compuesto 16 como la base libre, que se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 12 mg.

15  $^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9,33 (s, 1H), 8,96 (br. s, 1H), 7,26 -7,38 (m, 5H), 7,02 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,51 (dd,  $J = 15,4, 12,1$  Hz, 2H), 3,71 (br. d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,58 -3,65 (m, 1H), 3,45 -3,54 (m, 2H), 3,39 (br. s., 1H), 3,25 (s, 3H), 3,07 -3,19 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,72-2,86 (m, 6H), 2,19 -2,41 (m, 2H), 1,76 -1,88 (m, 1H), 1,49 -1,66 (m, 1H), 1,33 -1,45 (m, 1H), 1,08 -1,29 (m, 2H), 0,55 -0,65 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 525 [M + H]^+$  (Calc: 525,7).

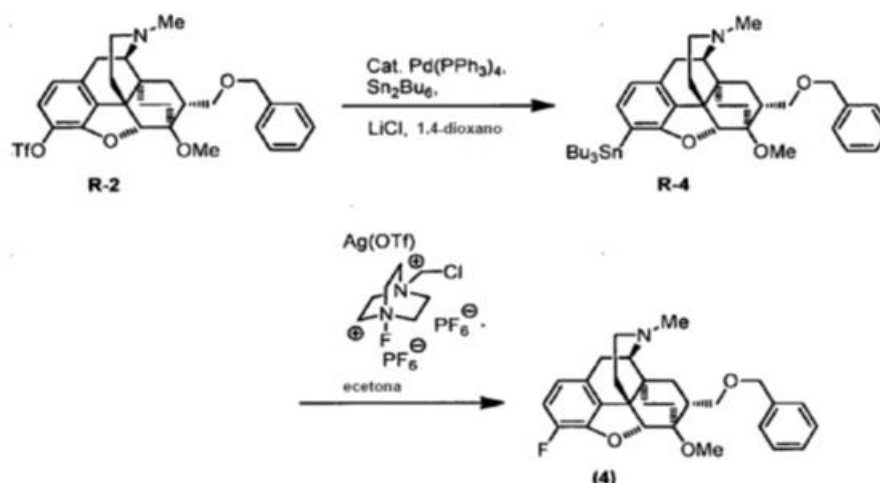
20 De manera similar, (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina (Compuesto 10) se preparó mediante la utilización de R-3 (ver Ejemplo 4) en lugar de R-1. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 10 sal TFA como un sólido blanco.

25  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,23 (br s, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 6,78-6,5 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,45-3,25 (m, 6H), 3,00-2,70 (m, 4H), 2,49-2,22 (m, 3H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 1H), 12,10-1,05 (m, 1H), 0,68-0,58 (m, 3H), 0,43-0,35 (m, 2H).

30 LC/MS,  $m/z = 487 [M + H]^+$  (Calc: 487,6).

## Ejemplo 2

35 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(9benciloxi)metil)-9-fluoro-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 4); y (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-fluoro-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 15)



40

Se insufló gas nitrógeno a través de una mezcla de R-2 (0,46 g, 0,8 mmol), hexabutilditin (0,51 mL, 1,6 mmol), y cloruro de litio (0,26 g, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) durante 5 min. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,09 g, 0,08 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1hr. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar R-4. Rendimiento: 0,47 g (81%).

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,38-7,29 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,52 (dd,  $J = 15,4, 11,8$  Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,73 (dd,  $J = 9,2, 4,5$  Hz, 1H), 3,50 (dd,  $J = 9,1, 9,1$  Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (d,  $J = 18,2$  Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24-1,96 (m, 3H), 1,63 (m, 7H), 1,43 (m, 3H), 1,32 (m, 12H), 1,07 (m, 1H), 0,90 (m, 9H).

Se agregó triflato de plata (0,34 g, 1,3 mmol) a una mezcla de R-4 (0,47 g, 0,7 mmol), Selectflour<sup>®</sup>-PF<sub>6</sub><sup>#</sup> (0,37 g, 0,78 mmol), en acetona (10 mL, CHROMASOLV<sup>®</sup>, Aldrich Chemical Co.) bajo una atmósfera de nitrógeno (REF: Ritter, T.; et al, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1662-1663). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1hr y se concentró. El residuo se recogió en DCM, se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>®</sup> y se concentró. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar la base libre de Compuesto 4 como una goma incolora. La base libre se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter para proporcionar Compuesto 4 sal HCl como un sólido blanco. Rendimiento: 0,03 g (10%).

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8,86 (bs, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (dd,  $J = 14,9, 11,6$  Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,96-2,65 (m, 5H), 2,26 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,30-1,06 (m, 2H), 0,57 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 450$  [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 450,6).

De manera similar, el Compuesto 15 se preparó a partir de R-3 mediante los Intermediarios triflato y stannano análogos. El Compuesto 15 se obtuvo como la sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter.

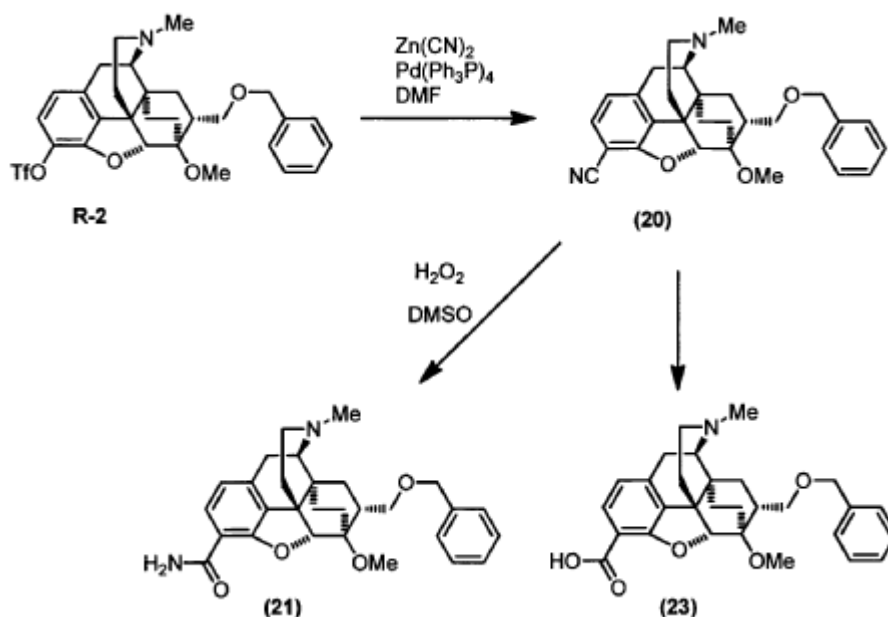
$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8,50 (br s, 1H), 7,37-7,28 (m, 5H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,00-2,68 (m, 5H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,62-1,00 (m, 6H), 0,75-0,54 (m, 3H), 0,54-0,35 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 490$  [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 490,6).

### Ejemplo 3

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carbonitrilo (Compuesto 20); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxamida (Compuesto 21); ácido (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxílico (Compuesto 23); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carbonitrilo (Compuesto 69); ácido (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxílico (Compuesto 71); y

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxamida (Compuesto 76).



Una disolución desgasificada de R-2 (250 mg, 0,43 mmol, 1 eq.),  $\text{Zn(CN)}_2$  (152 mg, 1,29 mmol, 3 eq.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0,1 eq.) en DMF (3 mL) se calentó a 120 °C durante 20 hr bajo argón. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se desactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) proporcionó Compuesto 20 como la base libre. Rendimiento: 55 mg (28%). El Compuesto 20 se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 50 mg.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 9,18 (br. s, 1H), 7,55 (d,  $J = 7,95$  Hz, 1H), 7,27 -7,36 (m, 5H), 6,91 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,51 (dd,  $J = 15,1, 12,3$  Hz, 2H), 3,76 (br. d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 3,48 -3,59 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,14 -3,18 (m, 1H), 2,72 -3,01 (m, 6H), 2,19 -2,42 (m, 2H), 1,89 -1,96 (m, 1H), 1,40 -1,64 (m, 2H), 1,15 -1,32 (m, 1H), 1,01 -1,14 (m, 1H), 0,46 -0,60 (m, 1H)

LC/MS,  $m/z = 457$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 457,6).

A una mezcla de Compuesto 20 (52 mg, 1 eq.) y carbonato de potasio (40 mg) en DMSO (3 mL) se agregó hidrógeno peróxido (0,15 mL) por goteo. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 hr. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se desactivó con salmuera y se extrajo con DCM. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar 27 mg (52%) de Compuesto 21 como la base libre. El Compuesto 21 se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 21 mg.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 9,07 (br. s, 1H), 7,61 -7,74 (m, 2H), 7,22 -7,41 (m, 5H), 6,98 (br. s, 1H), 6,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,52 (dd,  $J = 15,4, 12,1$  Hz, 2H), 3,75 (br. d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,58 -3,66 (m, 1H), 3,45 -3,56 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,12 -3,19 (m, 1H), 2,79 -3,01 (m, 6H), 2,22 -2,44 (m, 2H), 1,84 -1,93 (m, 1H), 1,54 -1,65 (m, 1H), 1,38 -1,50 (m, 1H), 1,18 -1,33 (m, 1H), 1,01 -1,15 (m, 1H), 0,49 -0,66 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 475$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 475,6).

A una disolución de Compuesto 20 (28 mg, 1 eq.) en acetonitrilo (5 mL) se agregó hidróxido de sodio (1 mL, 2 M en agua, 2 eq.). La mezcla se cargó a un tubo sellado y se calentó a 110 °C durante 40 hr. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se desactivó con acuoso saturado cloruro de amonio y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El filtrado y la concentración, proporcionó 20 mg (69%) de Compuesto 23 como la base libre. El Compuesto 23 se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 14 mg.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 9,14 (br. s, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,24 -7,42 (m, 6H), 6,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,51 (dd,  $J = 14,9, 12,1$  Hz, 2H), 3,73 (br. d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 3,59 -3,65 (m, 1H), 3,44 -3,55 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,06 -3,19 (m, 1H), 2,71 -2,98 (m, 6H), 2,17 -2,38 (m, 2H), 1,79 -1,90 (m, 1H), 1,53 -1,64 (m, 1H), 1,33 -1,46 (m, 1H), 1,09 -1,30 (m, 2H), 0,53 -0,67 (m, 1H). LC/MS,  $m/z = 476$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 476,6).

De manera similar, se preparó (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carbonitrilo (Compuesto 69) a partir de R-5 en lugar de R-2. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) proporcionó Compuesto 69 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,37-7,24 (m, 5H), 7,24 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 1,92 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,74 (dd, J<sub>1</sub> = 8,79 Hz, J<sub>2</sub> = 3,84 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8,79 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,90-3,08 (m, 3H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 3H), 2,02-2,19 (m, 3H), 1,31-1,64 (m, 4H), 1,08-1,16 (m, 1H), 0,73-0,87 (m, 1H), 0,55-0,68 (m, 1H), 0,42-0,52 (m, 2H), 0,05-0,12 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 497 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 496).

De manera similar, ácido (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxílico (Compuesto 71) se preparó a partir de Compuesto 69 en lugar de Compuesto 20. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-8% MeOH/DCM) proporcionó Compuesto 71 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,73 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H), 6,74 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,73 (dd, J<sub>1</sub> = 9,08 Hz, J<sub>2</sub> = 3,85 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 8,53 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 3H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,08-2,36 (m, 6H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 1H), 1,07-1,18 (m, 1H), 0,76-0,86 (m, 1H), 0,58-0,70 (m, 1H), 0,46-0,50 (m, 2H), 0,06-0,12 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 516 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 515).

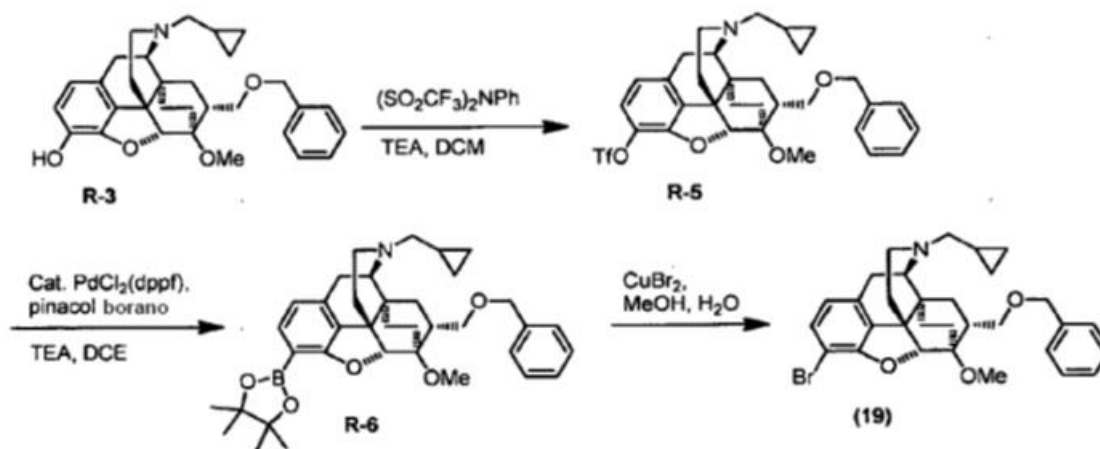
De manera similar, (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxamida (Compuesto 76) se preparó a partir de Compuesto 69 en lugar de Compuesto 20. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) seguido de la formación de sal HCl proporcionó Compuesto 76 sal HCl como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,69 (br. s, 1H), 7,68 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,25 -7,39 (m, 5H), 6,99 (bs, 1H), 6,85 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,94 (d, J = 6,33 Hz, 1H), 3,3-3,8 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,76 -3,10 (m, 4H), 2,25 -2,36 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,20-1,52 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H), 0,34-0,74 (m, 5H).

LC/MS, m/z = 515 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 514).

#### Ejemplo 4

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-9-bromo-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 19)



Se agregó N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,94 g, 5,1 mmol) a una disolución 0 °C de R-3 (1,8 g, 3,7 mmol) y TEA (0,747 mL, 5,1 mmol) en DCM (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 hr. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar R-5. Rendimiento: 2,2 g (100%).

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,26 -7,50 (m, 5H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,48 -4,60 (m, 3H), 3,66 -3,81 (m, 1H), 3,47 -3,59 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,88 -3,13 (m, 3H), 2,52 -2,77 (m, 1H), 2,16 -2,38 (m, 7H), 2,06 -2,15 (m, 3H), 1,61 -1,71 (m, 2H), 1,40 -1,55 (m, 7H), 1,03 -1,20 (m, 2H), 0,72 -0,86 (m, 2H), 0,59 -0,72 (m, 2H), 0,43 -0,54 (m, 5H), 0,06 -0,17 (m, 2H).

Se insufló gas nitrógeno a través de una mezcla de R-5 (0,17 g, 0,28 mmol), pinacolborano (0,06 mL, 0,39 mmol) y TEA (0,06 mL, 0,42 mmol) en DCE (4 mL) durante 5 min. Se agregó cloruro de paladio (dppf) (Aldrich Chemical Co.) (0,02 g, 0,03 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 8hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se desactivó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-50% EtOAc/hexanos) para proporcionar R-6. Rendimiento: 0,14 g (81%).

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38-7,21 (m, 5H), 6,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 17,8, 12,1 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,03-2,90 (m, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,36-2,15 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,68-1,20 (m, 5H), 1,34 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,06 (m, 1H), 0,79 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 0,52-0,44 (m, 2H), 1,04-0,06 (m, 2H).

Se agregó anhídrido de bromuro de cobre (II) (0,13 g, 0,55 mmol) a una disolución de R-6 (0,11 g, 0,18 mmol) en MeOH:agua (1:1, 4 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con disolución saturada acuosa de sulfito de sodio (1 mL) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se trató con DCM y se filtró. El filtrado se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar Compuesto 19 como la base libre. Rendimiento: 80 mg (80%). Una porción de la base libre (14 mg) se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM del producto con HCl 1M en éter para proporcionar Compuesto 19 sal HCl como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,56 (bs, 1H), 7,43-7,25 (m, 6H), 6,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,10-2,68 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,74-0,54 (m, 2H), 0,52-0,32 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 550, 552 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 550, 552).

### 35 Ejemplo 5

(4*R*,4*a*S,6*R*,7*R*,7*a*R,12*b*S)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-9-vinil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 3)

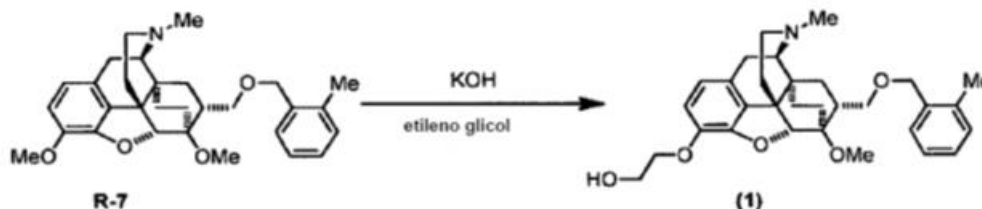


Se insufló gas nitrógeno a través de una mezcla de R-2 (0,17 g, 0,3 mmol), tributilviniltin (0,18 μL, 0,6 mmol), y cloruro de litio (0,04 g, 0,3 mmol) en DMF (5 mL) durante 5 min. Se agregó bis-trifenilfosfina cloruro de paladio (II) (0,04 g, 0,03 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 hr. La mezcla se calentó adicionalmente a 80 °C durante 24 hr adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar Compuesto 3 como la base libre como una goma amarillo pálido. El Compuesto 3 se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con 0,1% TF A, 0-100%) proporcionó Compuesto 3 sal TFA como un sólido blanco. Rendimiento: 90 mg.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,61 (bs, 1H), 7,41-7,23 (m, 5H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 18,1, 11,8 Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 17,0, 12,1 Hz, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 5H), 2,42-2,14 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,30-1,06 (m, 3H), 0,60 (m, 1H). LC/MS, m/z = 458 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 458,6).

### Ejemplo 6

2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-metoxi-3-metil-6-(((2-metilbencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol (Compuesto 1); y 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*b*]tiofen-2-ilmetoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol (Compuesto 25)

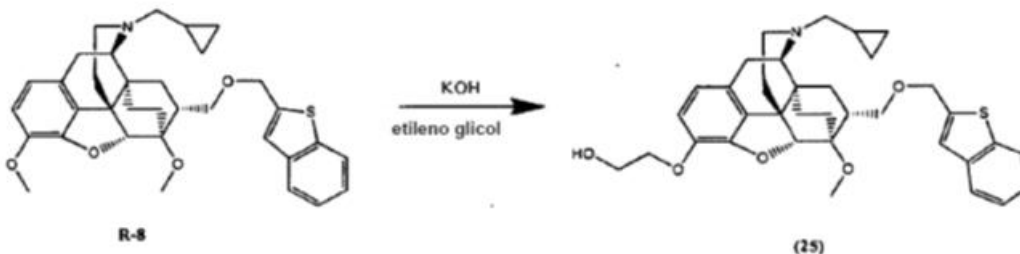


Se disolvió hidróxido de potasio (500 mg, 8,9 mmol) en etileno glicol (5 mL) a 70 °C. R-7 (523,2 mg, 1,1 mmol) se agregó y la suspensión resultante se irradió con microondas a 210 °C durante 5 hr. La mezcla de reacción fría se inactivó mediante la adición de disolución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar Compuesto 1 como la base libre. El Compuesto 1 se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 5,1 mg (1%).

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,70 (br s, 1H), 7,36-7,30 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,92-6,85 (d, 2H), 6,70-6,63 (d, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 3H), 0,70-0,60 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 506 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 506,6).

De manera similar, se preparó 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*b*]tiofen-2-ilmetoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol (Compuesto 25) mediante la utilización de R-8 en lugar de R-7. El Compuesto 25 se obtuvo como la sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter.



Rendimiento: 6,2 mg (1%).

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,62 (br s, 1H), 7,95-7,92 (d, 1H), 7,83-7,80 (d, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 6,90-6,85 (d, 1H), 6,67-6,64 (d, 1H), 4,90-4,70 (m, 3H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 3H), 3,00-2,70 (m, 4H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,60-1,34 (m, 3H), 1,34-1,18 (m, 3H), 1,15-1,05 (m, 2H), 0,90-0,82 (m, 2H), 0,75-0,55 (m, 3H), 0,55-0,33 (m, 2H).

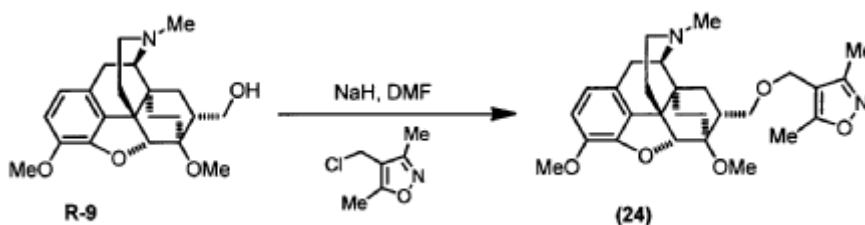
LC/MS, *m/z* = 588 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 588,6).

### Ejemplo 7

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 24); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 26); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-propilisoxazol-5-il)metoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 55); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-6-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 33); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(2,5,8,11,14,17-hexaoxaoctadecil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-



octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 34); 2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)acetamida (Compuesto 45); y (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo 2-amino-3-fenilpropanoato (Compuesto 49).



Se agregó NaH (suspensión 60 % en aceite mineral, 100 mg, 2,5 mmol) a una disolución de R-10 (186,0 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidro (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se agregó 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol (145,6 mg, 1 mmol) (Aldrich) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Se agregó agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL) y DCM (2 × 50 mL). Los extractos se lavaron con 20 mL de agua y salmuera. Después de secarse sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el solvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 24 sal TFA como un sólido blanco. Rendimiento: 124,9 mg (42%).

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,65 (br s, 1H), 6,89-6,85 (d, 1H), 6,71-6,67 (d, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 5H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,40-2,10 (m, 9H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,50-1,28 (m, 2H), 1,22-1,05 (m, 2H), 0,65-0,55 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 481 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 481,6).

De manera similar, (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 26) se preparó mediante la utilización de R-10 (ver Ejemplo 8) en lugar de R-9. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 26 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,28 (br s, 1H), 6,89-6,85 (d, 1H), 6,70-6,65 (d, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,48-3,15 (m, 7H), 2,95-2,55 (m, 4H), 2,40-2,15 (m, 7H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,50-1,00 (m, 5H), 0,72-0,50 (m, 3H), 0,50-0,35 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 520 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 520,6).

De manera similar, se preparó (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-propilisoxazol-5-il)metoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 55) a partir de R-9 utilizando 5-clorometil-3-propilisoxazol en lugar de 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 55 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,66 (br s, 1H), 6,90-6,85 (d, 1H), 6,72-6,66 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75-3,58 (m, 2H), 3,55-3,30 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,92-2,70 (m, 5H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,52-1,28 (m, 1H), 1,25-1,05 (m, 2H), 0,93-0,87 (t, 3H), 0,65-0,58 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 494 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 494,6).

De manera similar, se preparó (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-6-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 33) a partir de R-10 utilizando trietileno glicol monometil éter mesilato (PEG<sub>3</sub>OMs) (WO 2005/058367, Chem. Pharm. Bull. 1970, 18, 671.) en lugar de 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 33 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,43 (br s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,88 (d, *J* = 6,87 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 6,87 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48-3,60 (m, 11H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,26-3,2 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,64-3,02 (m, 4H), 2,18-2,36 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,51 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,74 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,95 Hz, 1H), 1,22-1,42 (m, 2H), 1,02-1,18 (m, 2H), 0,56-0,74 (m, 3H), 0,32-0,48 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 558 [M + H]^+$  (Calc: 558,6).

De manera similar, se preparó (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(2,5,8,11,14,17-hexaoxaoctadecil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 34) a partir de R-10 utilizando pentaetileno glicol monometil éter mesilato (PEG<sub>5</sub>OMs) (WO 2005/058367, Chem. Pharm. Bull. 1970, 18, 671) en lugar de 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 34 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,40 (br s, 1H), 6,90-6,85 (d, 1H), 6,70-6,65 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62-3,48 (m, 21H), 3,46-3,35 (m, 4H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,03-2,60 (m, 4H), 2,40-2,17 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,45-1,20 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 2H), 0,74-0,55 (m, 3H), 0,48-0,33 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 645 [M + H]^+$  (Calc: 645,6).

2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)acetamida (Compuesto 45) se preparó a partir del ácido mencionado anteriormente utilizando técnicas familiares para los entendidos en la técnica.

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 6,96 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,79 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,41 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 8,79 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,35 (m, 3H), 2,96-3,14 (m, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,02 (dd, *J*<sub>1</sub> = 15,12 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,76 Hz, 1H), 1,66 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12,63 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5,22 Hz, 1H), 1,18-1,54 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 1H), 0,62-0,84 (m, 3H), 0,3-0,44 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 470 [M + H]^+$  (Calc: 469).

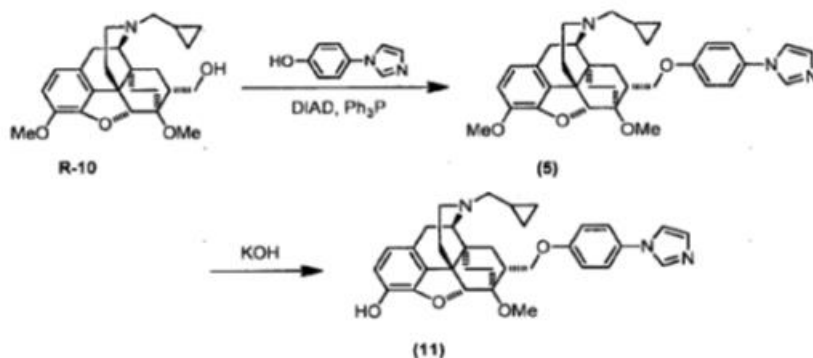
De manera similar, se preparó 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 49) mediante la utilización de R-3 (Ref PT418) en lugar de R-1 y mediante la utilización de Boc-L-Phe-ONP en lugar de 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol, seguido de escisión del grupo protector Boc. El Compuesto 49 se obtuvo como la sal TFA mediante columna de fase inversa (C18) cromatografía (0-90% acetonitrilo/agua con TFA 0,1%).

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,69 (bs, 1H), 8,54 (bs, 3H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,34 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10,74 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,11 Hz, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,94-3,18 (m, 3H), 2,75-2,92 (m, 2H), 2,58-2,74 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,0-1,36 (m, 5H), 0,55-0,78 (m, 3H), 0,35-0,5 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 559 [M + H]^+$  (Calc: 558).

### Ejemplo 8

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 5); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 11); y (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 8)



50

Una mezcla de R-10 (0,408 g, 1,0 mmol), 4-(imidazol-1-il)fenol (0,641 g, 4,0 mmol) y trifenilfosfina (Ph<sub>3</sub>P) (1,05 g, 4,0 mmol) en THF (8 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,808 g, 4,0 mmol) (Aldrich) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Se agregó agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos se lavaron con 20 mL de agua y salmuera. Después de secarse sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10-80% EtOAc/hexanos) para proporcionar compuesto 5 como la base libre. El Compuesto 5 se convirtió posteriormente a su bis sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 363 mg (58%).

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,62 (s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76-7,72 (d, 2H), 7,23-7,19 (d, 2H), 6,91-6,87 (d, 1H), 6,72-6,68 (d, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,40 (br m, 2H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,25-3,07 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,65-2,25 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 2H), 1,47-1,30 (m, 1H), 1,30-1,05 (m, 3H), 0,75-0,50 (m, 4H), 0,45-0,30 (m, 1H).

LC/MS, m/z = 554 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 554,6).

Se agregó Compuesto 5 (69,4 mg, 0,125 mmol) a una disolución caliente de KOH (90 mg, exceso) en etileno glicol (2 mL) y se sometió a microondas a 210 °C durante 8 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó para proporcionar un residuo marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar Compuesto 11 como la base libre. La purificación adicional mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de 0-100% MeOH/agua (con TFA 0,1%) proporcionó Compuesto 11 bis sal TFA como un sólido blanco. Rendimiento: 24 mg (25%).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,43 (s, 1H), 9,28-9,38 (m, 1H), 8,43-8,60 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,02-4,27 (m, 4H), 3,74-3,95 (m, 3H), 2,71-3,06 (m, 4H), 2,58-2,70 (m, 5H), 2,26-2,40 (m, 2H), 1,80-2,04 (m, 1H), 1,46-1,72 (m, 3H), 1,15-1,35 (m, 2H), 1,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 0,54-0,82 (m, 4H), 0,28-0,48 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 540 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 540,6).

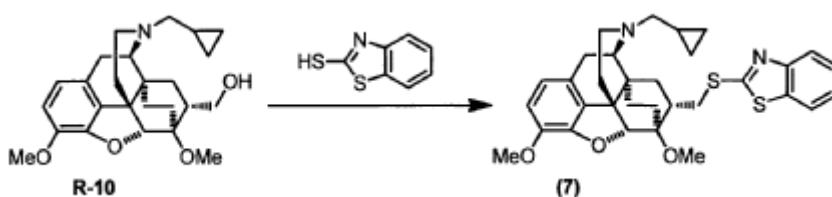
De manera similar, se preparó (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 8) mediante la utilización de R-9 en lugar de R-10. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 8 bis sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,32 (br s, 2H), 8,80-8,60 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,90-7,63 (m, 3H), 7,23-7,10 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,17-4,00 (m, 3H), 3,85-3,10 (m, 5H), 3,00-2,70 (m, 7H), 2,70-2,15 (< @H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 2H), 0,70-0,50 (m, 1H).

LC/MS, m/z = 500 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 500,6).

### Ejemplo 9

(4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12 metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 7); (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 9); (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*) 6-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 14); (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*d*]oxazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 27); (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 6); (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 12); y (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 13)



A una disolución agitada de R-10 (60 mg, 0,147 mmol) en THF anhidro (5 mL) se agregó trifetilfosfina (42 mg, 0,162 mmol) seguido de 2-mercaptobenzotiazol (26,8 mg, 0,162 mmol) (Aldrich). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua durante 20 min y posteriormente se agregó DIAD (32  $\mu$ L, 0,162 mmol). La mezcla de reacción lentamente se calentó hasta temperatura ambiente y posteriormente se agitó durante cuatro días. El solvente se evaporó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar Compuesto 7 como la base libre. El Compuesto 7 se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 11,7 mg (13%).

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,54 (br. s., 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42-7,55 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,81-3,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,14-3,31 (m, 4H), 2,79-3,07 (m, 4H), 2,12-2,31 (m, 1H), 1,82 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 1,28-1,64 (m, 5H), 0,98-1,28 (m, 1H), 0,55-0,78 (m, 2H), 0,28-0,53 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 561 [M + H] $^+$  (Calc: 561,6).

De manera similar, se preparó (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 9) a partir de R-10 utilizando 4-metil-1,3,5-tiadiazol-2-tiol (Aldrich) en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 9 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,34 (br s, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,45-3,10 (m, 7H), 3,03-2,65 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,34-2,05 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,55-1,25 (m, 3H), 1,25-0,97 (m, 3H), 0,74-0,53 (m, 3H), 0,48-0,30 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 526 [M + H] $^+$  (Calc: 526,6).

De manera similar, se preparó (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-(((13,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 14) a partir de R-10 utilizando 1,3,4-tiadiazol-2-tiol (Aldrich) en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 14 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,34 (br s, 1H), 6,91-6,86 (d, 1H), 6,72-6,67 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,40-3,15 (m, 8H), 3,05-2,75 (m, 5H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,20-1,05 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 3H), 0,45-0,35 (m, 2H).

LC/MS, Wz = 512 [M + H] $^+$  (Calc: 512,6).

De manera similar, se preparó (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((benzo[d]oxazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 27) a partir de R-10 utilizando 2-mercaptobenzoxazol (Aldrich) en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. El Compuesto 27 se obtuvo como la sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,75 (br s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 6,92-6,85 (d, 1H), 6,71-6,65 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,90-3,70 (m, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,40-3,10 (m, 5H), 3,10-2,70 (m, 4H), 2,35-2,15 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,56-1,30 (m, 3H), 1,25-1,00 (m, 2H), 0,74-0,25 (m, 5H).

LC/MS, m/z = 545 [M + H] $^+$  (Calc: 545,6).

De manera similar, se preparó (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 6) a partir de R-9 utilizando 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 6 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,57 (br s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,52-7,37 (m, 2H), 6,91-6,85 (d, 1H), 6,72-6,68 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,87-3,65 (m, 5H), 3,50-3,20 (m, 5H), 3,20-3,00 (m, 1H), 2,95-2,60 (m, 6H), 2,40-2,05 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,55-1,00 (m, 5H).

LC/MS, M/Z = 521 [M + H] $^+$  (Calc: 521,6).

De manera similar, se preparó (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 12) a partir de R-9 utilizando 4-metil-1,3,5-tiadiazol-2-tiol en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 12 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,69 (br s, 1H), 6,90-6,85 (d, 1H), 6,71-6,67 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 4H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,95-2,73 (m, 5H), 2,73-2,65 (m, 4H), 2,27-2,05 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,35-1,05 (m, 2H), 0,70-0,50 (m, 1H).

5

LC/MS,  $m/z$  = 486  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 486,6).

De manera similar, se preparó (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((13,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 13) a partir de R-9 utilizando 1,3,4-tiadiazol-2-tiol en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 13 sal TFA como un sólido blanco.

10

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,81 (br s, 1H), 6,90-6,87 (d, 1H), 6,81-6,68 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 6H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,93-2,65 (m, 7H), 2,27-2,05 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,35-1,05 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 1H).

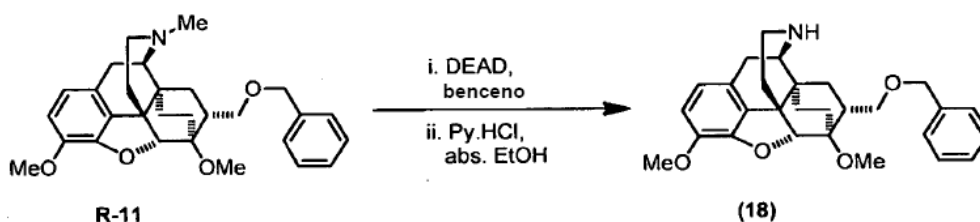
15

LC/MS,  $m/z$  = 472  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 472,6).

## 20 Ejemplo 10

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 18)

25



30

Una mezcla de R-11 (1,0 g, 2,2 mmol) y DEAD (0,6 mL, 3,5 mmol) en benceno (10 mL) se calentó hasta aproximadamente 60 °C durante 10 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EtOH absoluto (10 mL). Se agregó hidrocloreuro de piridinio (1,1 g, 9,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 hr. La mezcla se concentró, se diluyó con cloroformo y se lavó con disolución 10% de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para obtener Compuesto 18 como la base libre. El Compuesto 18 se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. La purificación mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de 0-100% MeOH/agua (con TFA 0,1%) proporcionó Compuesto 18 sal TFA como un sólido blanco. Rendimiento: 0,13 g (11%).

35

40

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,98 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,42-7,25 (m, 5H), 6,86 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,50 (dd,  $J$  = 15,4, 11, 8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,61 (dd,  $J$  = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 3,48 (dd,  $J$  = 9,1, 9,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,51 (dd,  $J$  = 13,5, 5,8 Hz, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,18 (m, 2H), 0,53 (m, 1H).

45

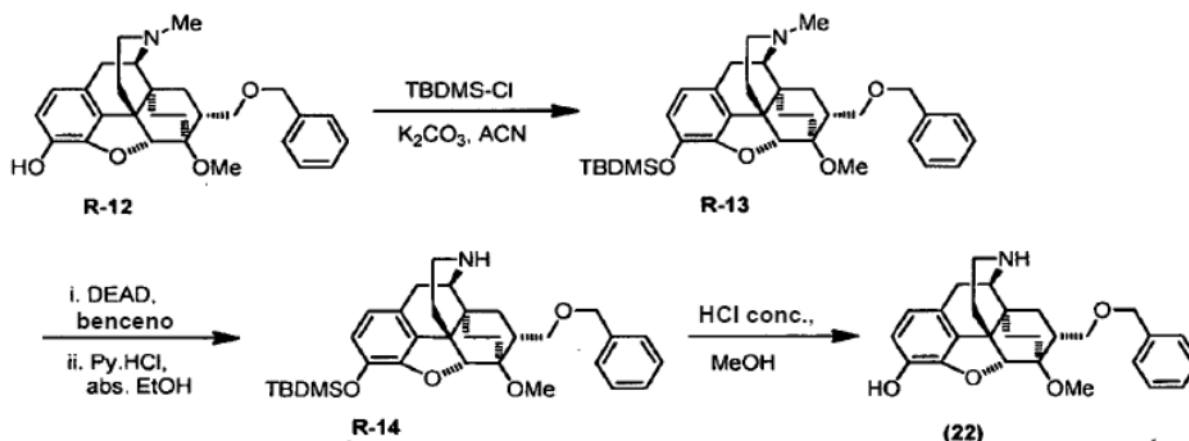
LC/MS,  $m/z$  = 448  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 448,6).

50

## Ejemplo 11

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 22)

55



Se agregó carbonato de potasio (0,6 g, 4,5 mmol) a una disolución de R-12 (0,7 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 30 min se agregó TBDMS-Cl (500 mg, 3,3 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 hr. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en DCM y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar R-13 como una goma incolora. Rendimiento: 0,80 g (94%).

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,38-7,23 (m, 5H), 6,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,52 (dd,  $J = 15,4, 11,8$  Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,73 (dd,  $J = 9,1, 4,4$  Hz, 1H), 3,51 (dd,  $J = 9,1, 8,8$  Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,08 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 2,43 (dd,  $J = 11,3, 5,2$  Hz, 1H), 2,38-2,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24-1,96 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,72 (m, 1H), 0,19 (s, 1H), 0,17 (s, 1H).

Una mezcla de R-13 (0,8 g, 1,4 mmol) y DEAD (0,4 mL, 2,3 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calentó hasta  $65^\circ\text{C}$  durante 4 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó hidrocloreuro de piridinio (0,2 g, 2,0 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido precipitado se filtró se lavó con acetonitrilo y hexanos para obtener R-14 como un sólido blanco. Rendimiento: 0,5 g (61%).

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7,41-7,24 (m, 5H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,48 (dd,  $J = 8,8, 8,3$  Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,98-2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,56-1,34 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,54 (m, 1H), 0,15 (s, 6H).

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 mL) a una disolución de R-14 (0,5 g, 0,9 mmol) en MeOH (20 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2hr. La mezcla se concentró y el sólido residual se trituró con éter para obtener Compuesto 22 sal HCl como un sólido blanco. Rendimiento: 0,40 g (100%).

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9,55 (bs, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,27 (bs, 1H), 7,41-7,24 (m, 5H), 6,66 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,47 (dd,  $J = 9,1, 8,8$  Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,94-2,71 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (dd,  $J = 12,3, 5,5$  Hz, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 0,54 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 434$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 434,5).

#### Abreviaciones utilizadas:

TBDMS-Cl      cloruro de terc-butildimetilsililo

DCE            1,2-Dicloroetano

DCM            Diclorometano

DEAD          Azodicarboxilato de dietilo

DIAD          Azodicarboxilato de diisopropilo

DMSO          Dimetil sulfoxida

EtOH          Etanol

EtO Ac            Acetato de etilo

MeOH            Metanol

TEA              Trietil amina

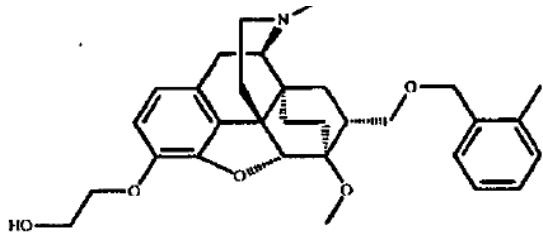
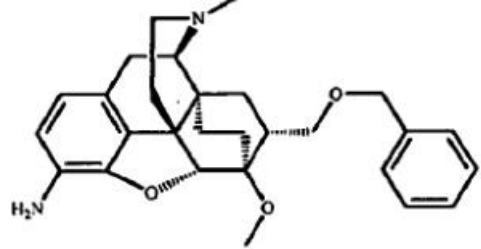
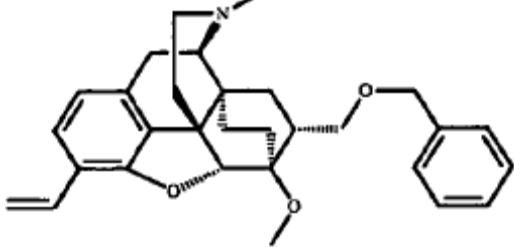
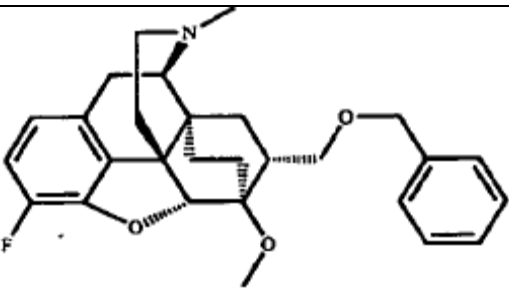
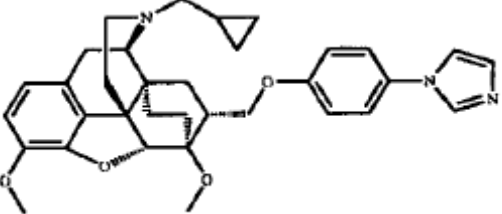
**Ejemplo 12**

10 Las siguientes tablas proporcionan los resultados de la eficacia de unión y respuesta de actividad de Compuestos ejemplificantes de la Invención de los receptores opioides ORL1,  $\mu$ -,  $\delta$ - y  $\kappa$ -.

En la TABLA 1, se determinó la afinidad de unión de ciertos Compuestos de la invención a los receptores opioides ORL-1,  $\mu$ -,  $\delta$ - y  $\kappa$ - como se describió anteriormente.

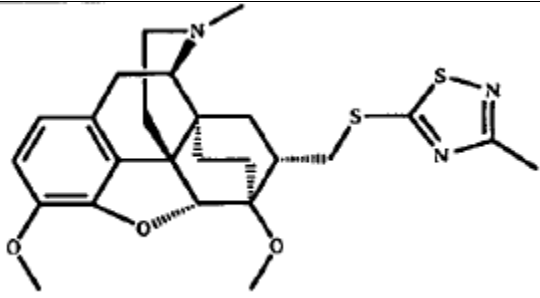
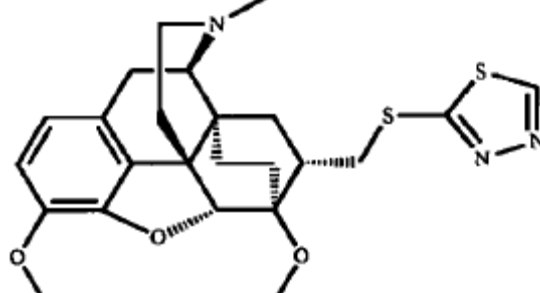
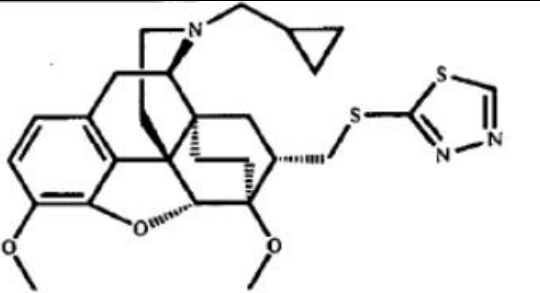
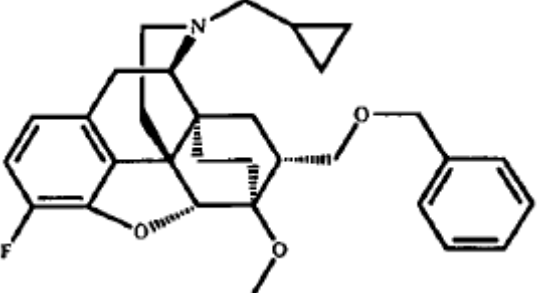
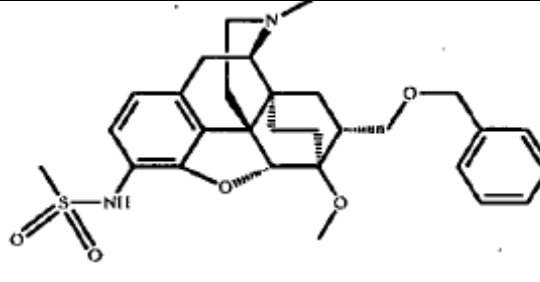
15 En la TABLA 2, se determinó la actividad de respuesta de ciertos Compuestos de la invención a los receptores opioides ORL-1,  $\mu$ -,  $\delta$ - y  $\kappa$ - como se describió anteriormente para los ensayos funcionales.

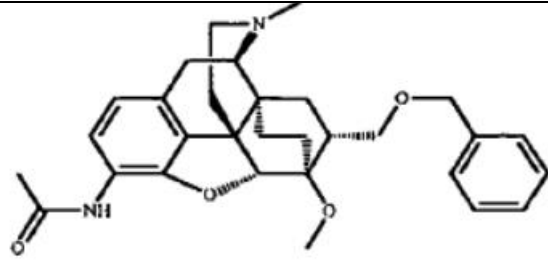
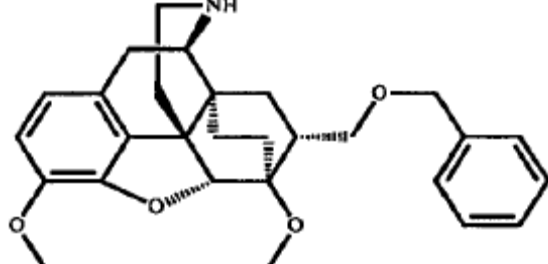
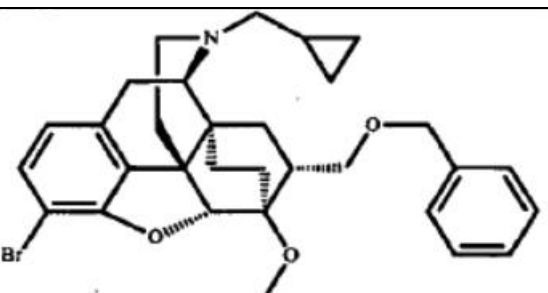
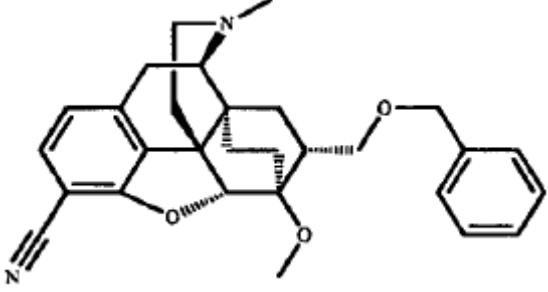
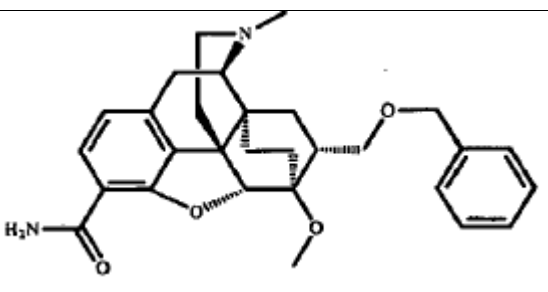
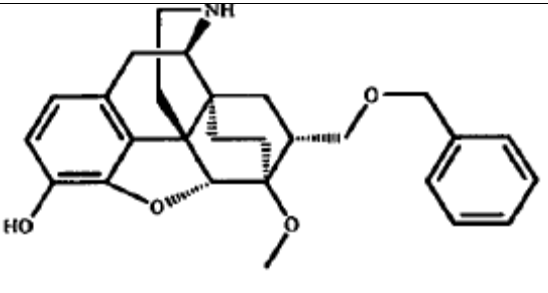
Tabla 1: Afinidad de unión de Compuestos análogos de buprenorfina

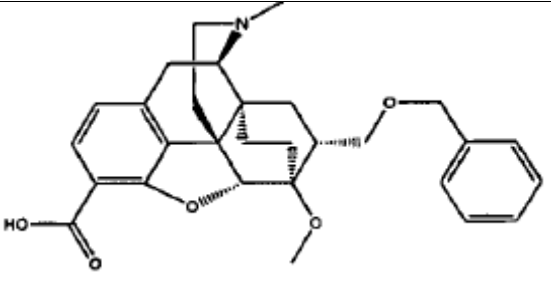
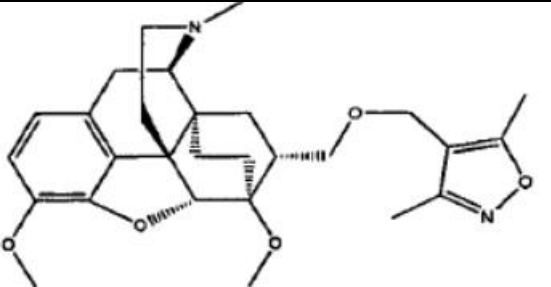
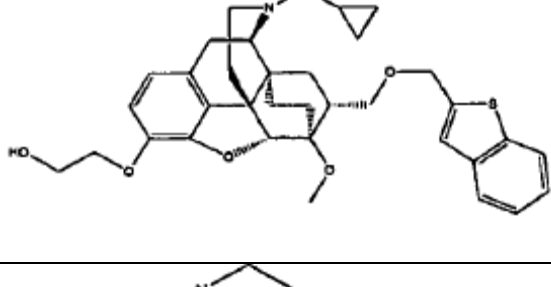
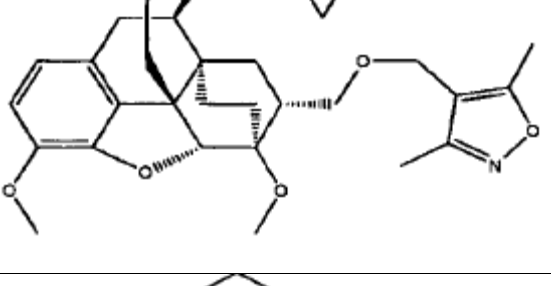
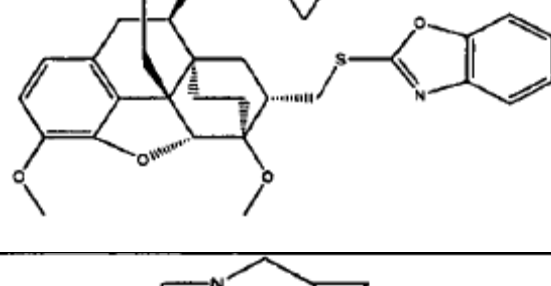
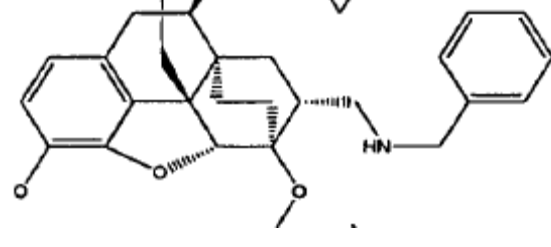
Ref. No.	Compuesto	K <sub>i</sub> (nM)			
		ORL-1	Receptor opioide		
			μ	K	δ
1		332,93 ± 36,79	4,16 ± 0,81	0,46 ± 0,01	32,24 ± 7,3
2		1322,41 ± 96,73	2,05 ± 0,03	0,28 ± 0,02	410,59 ± 95,75
3		2073,02 ± 890,79	16,36 ± 2,64	0,23 ± 0,02	174,45 ± 9,4
4		286,22 ± 91,35	4,41 ± 0,63	0,19 ± 0,04	92,5 ± 16,76
5		Inactivo	15,83 ± 2,32	31,23 ± 3,59	211,03 ± 30,10

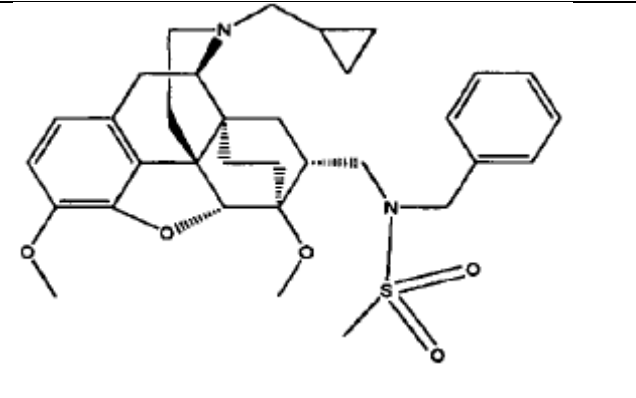
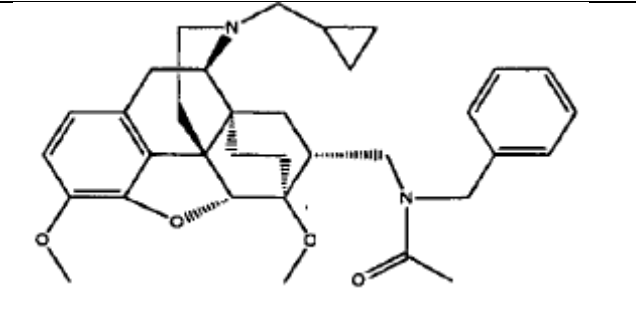
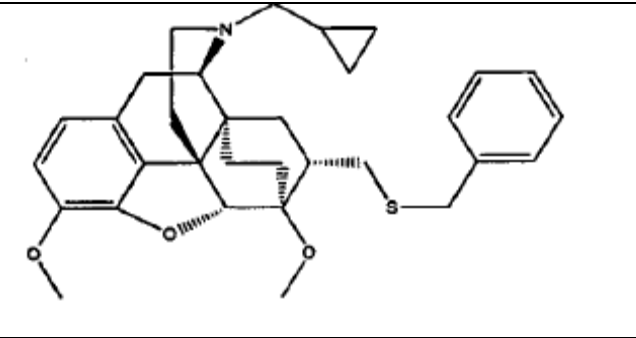
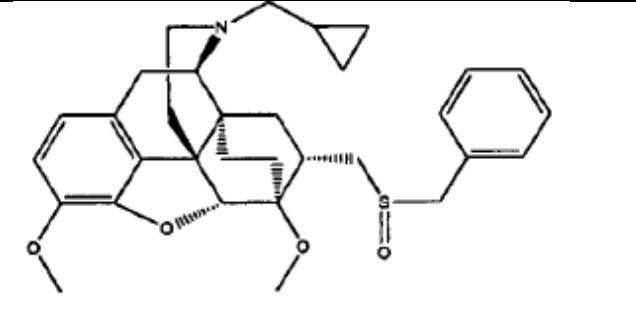
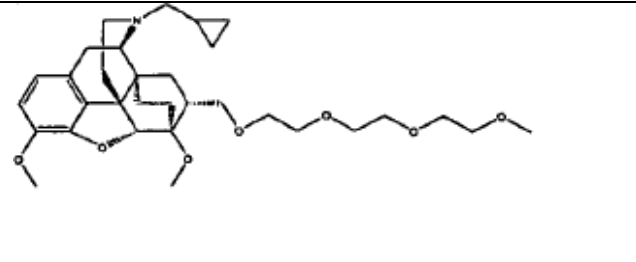


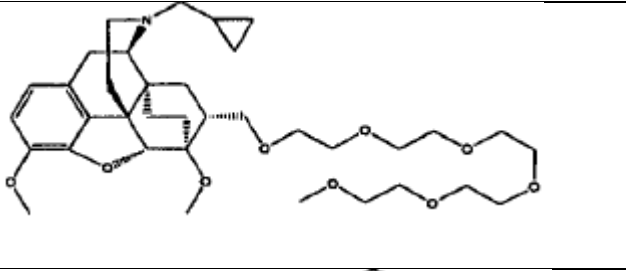
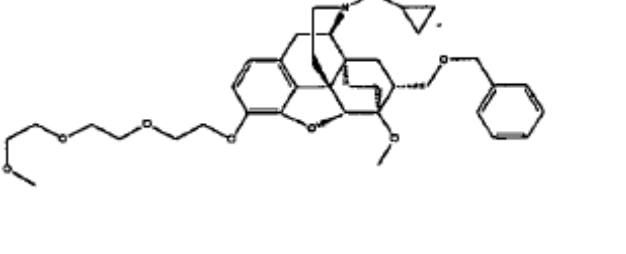
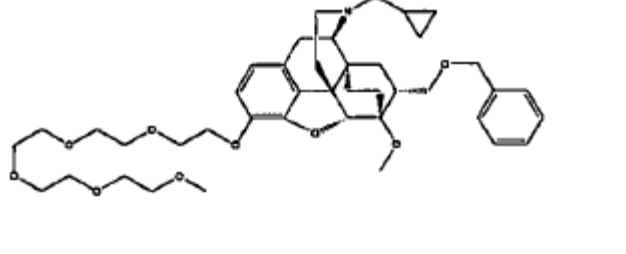
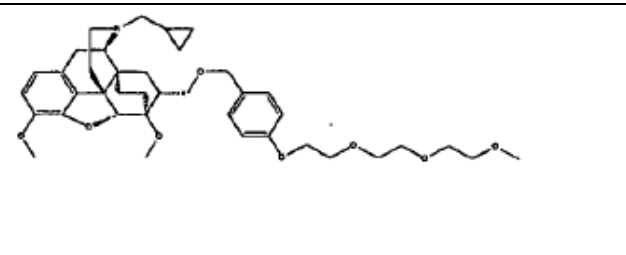
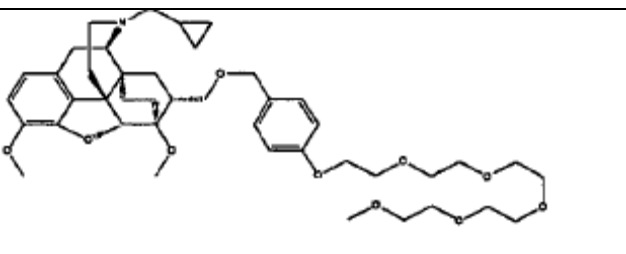
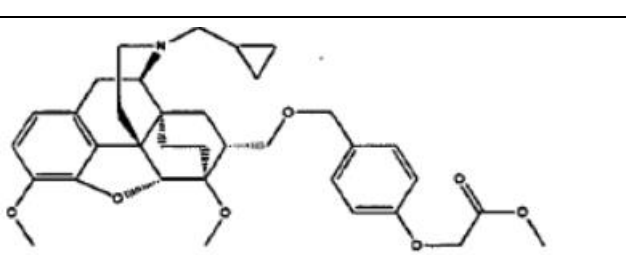


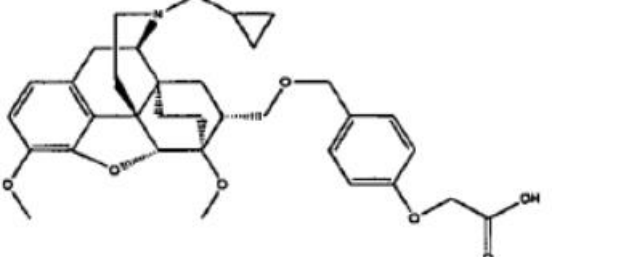
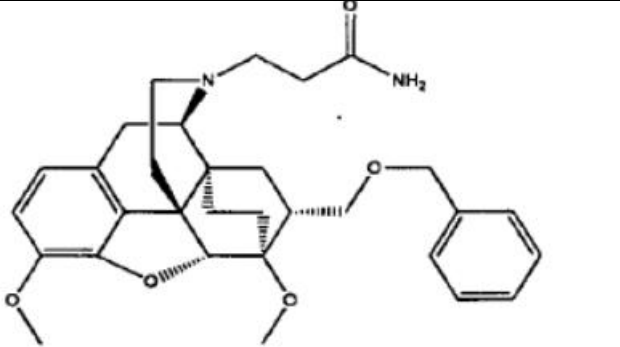
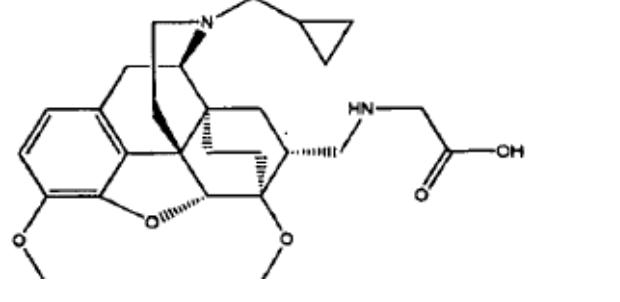
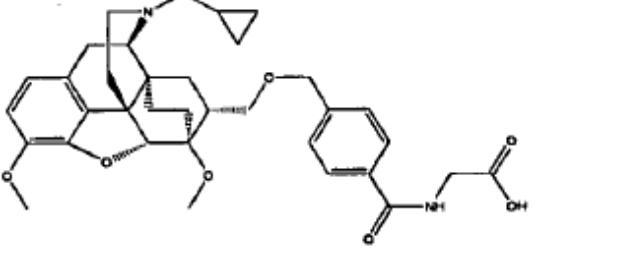
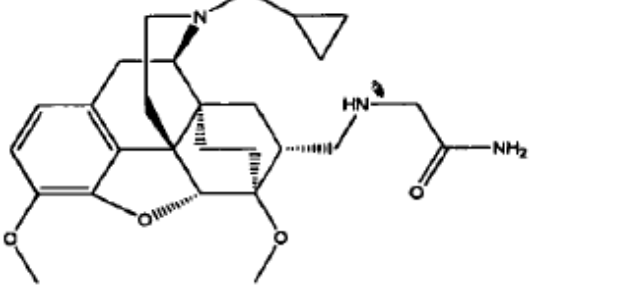
12		Inactivo	1544,07 ± 238,75	399,88 ± 17,5	9898,12 ± 1820,94
13		Inactivo	3386,17 ± 595,18	461,98 ± 86,78	Inactivo
14		Inactivo	188,28 ± 39,00	2,43 ± 0,81	1732,46 ± 489,77
15		330,88 ± 21,18	17,42 ± 2,40	0,02 ± 0,01	194,89 ± 26,97
16		1551,13 ± 140,40	20,74 ± 2,53	0,53 ± 0,09	743,43 ± 31,63

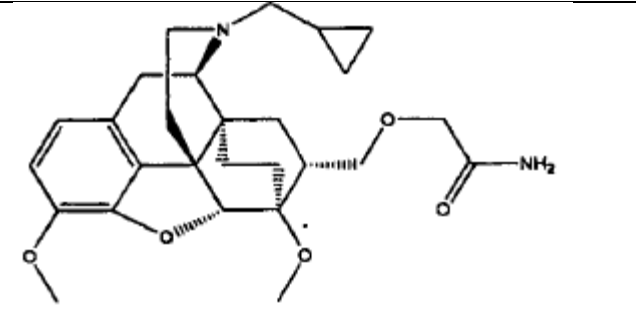
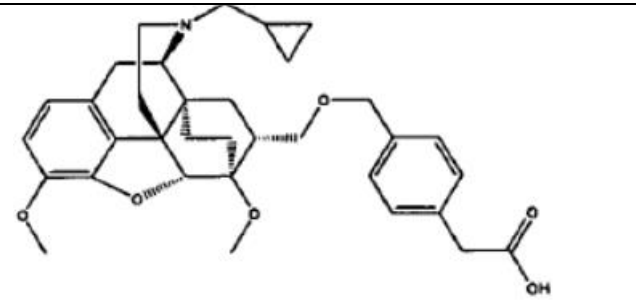
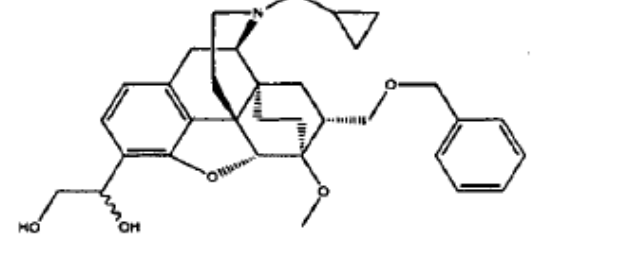
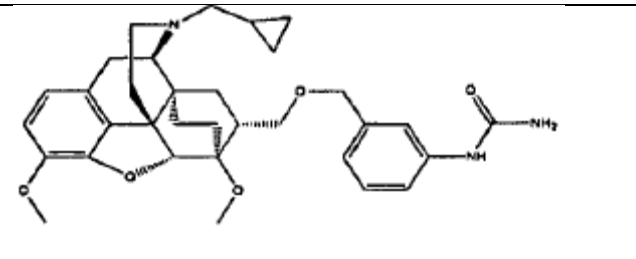
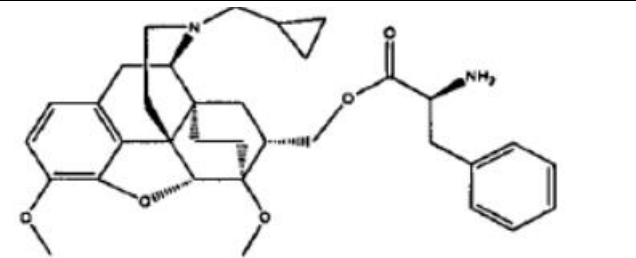
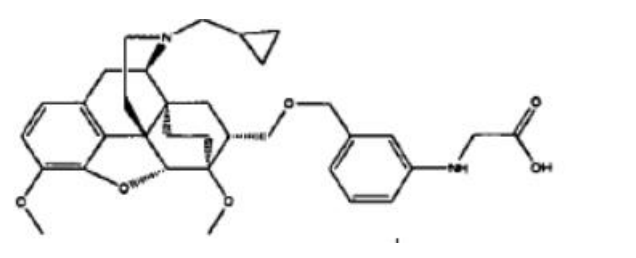
17		187,98 ± 7,09	132,97 ± 24,14	15,18 ± 2,66	4096,83 ± 946,16
18		883,98 ± 88,45	20,7 ± 2,79	0,08 ± 0,01	341,52 ± 115,24
19		Inactivo	49,26 ± 4,90	0,24 ± 0,05	nt
20		Inactivo	146,95 ± 2,68	1,76 ± 0,20	3710,17 ± 249,24
21		8617,21 ± 515,91	17,25 ± 1,92	0,15 ± 0,01	184,83 ± 35,54
22		145,03 ± 21,46	1,33 ± 0,42	0,08 ± 0,01	13,81 ± 0,85

23		Inactivo	54,23 ± 13,87	5,49 ± 0,54	13416,50 ± 3490,14	
24		Partial	304,17 ± 122,63	5,74 ± 1,77	667,33 ± 116,97	
25			9736,84 ± 1210,04	6,29 ± 1,44	2,51 ± 0,24	277,58 ± 67,56
26			6400,69 ± 350,21	92,69 ± 15,97	0,15 ± 0,01	180,40 ± 26,03
27		Inactivo	37,54 ± 12,13	6,69 ± 1,01	2425,67 ± 725,45	
28			147,00 ± 22,93	9,01 ± 0,71	0,04 ± 0,00	493,55 ± 26,39

29		3541,32 ± 415,52	19,39 ± 5,48	0,43 ± 0,02	729,10 ± 196,12
30		3091,75 ± 466,41	11,79 ± 1,67	0,14 ± 0,01	387,09 ± 33,89
31		1531,57 ± 206,33	4,69 ± 1,14	0,14 ± 0,01	81,93 ± 9,09
32		6017,95 ± 1738,31	14,02 ± 4,11	0,43 ± 0,17	380,74 ± 138,56
33		Inactivo	51,10 ± 6,80	37,04 ± 4,91	3024,7 5 ± 277,91

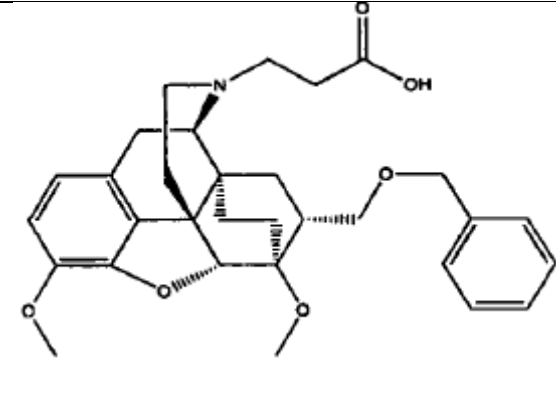
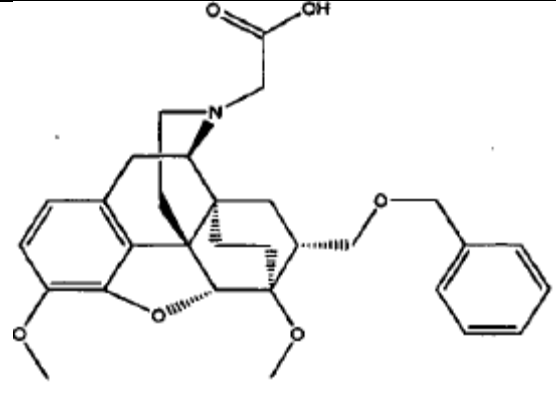
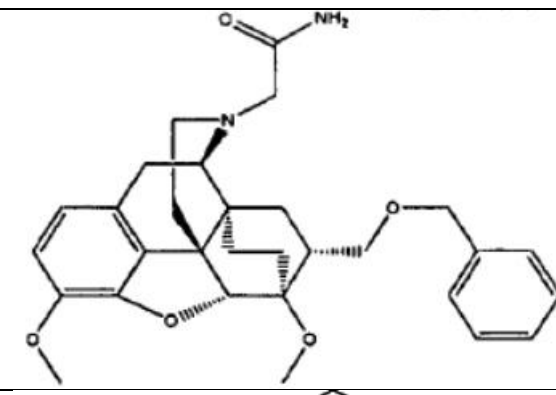
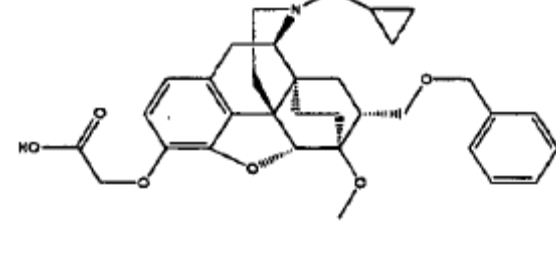
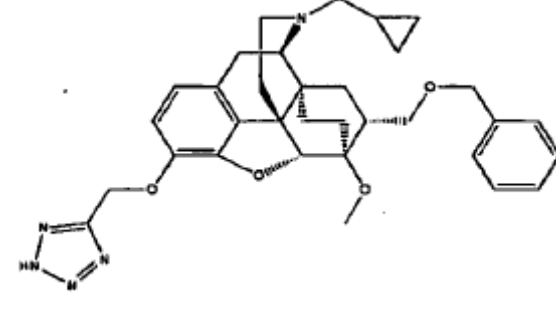
34		Inactivo	215,94 ± 19,83	47,06 ± 9,69	5530,0 6 ± 1624,9 8
35		2796,30 ± 259,35	6,72 ± 0,69	2,55 ± 0,46	25,38 ± 6,46
36		Inactivo	26,92 ± 0,42	10,13 ± 1,27	269,62 ± 65,40
37		Inactivo	87,86 ± 14,90	47,27 ± 5,01	1983,2 6 ± 485,04
38		Inactivo	135,49 ± 31,14	42,46 ± 5,89	1004,9 2 ± 218,82
39		Inactivo	19,04 ± 0,72	12,07 ± 2,21	739,45 ± 129,07

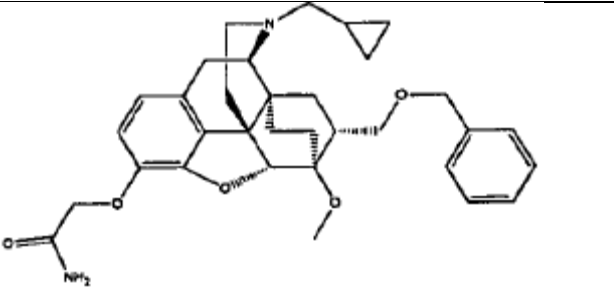
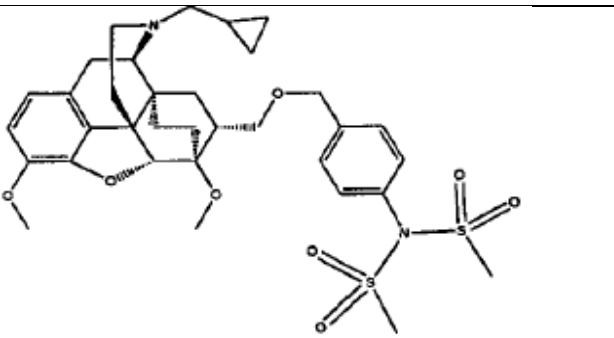
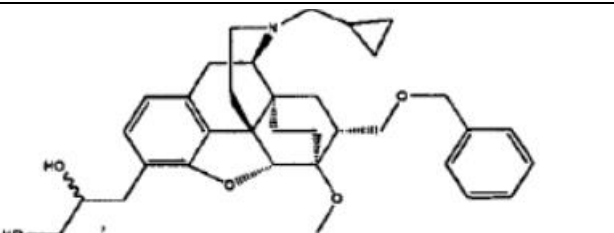
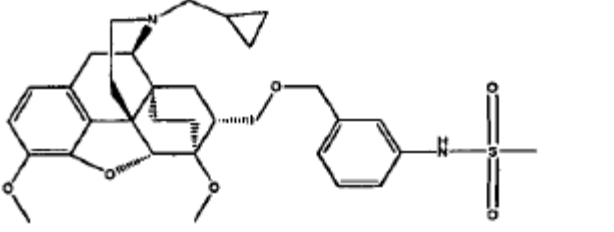
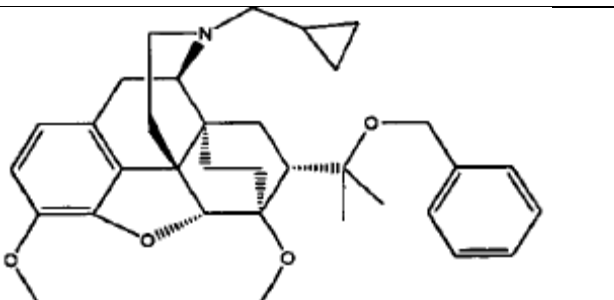
40		Inactivo	544,71 ± 146,62	31,61 ± 13,75	355,13 ± 5,50
41		Inactivo	383,41 ± 49,61	1,71 ± 0,07	1479,5 3 ± 266,72
42		Inactivo	349,03 ± 151,10	51,45 ± 4,60	Inactivo ,
43		nt	308,21 ± 15,02	434,84 ± 69,31	nt
44		nt	55,53 ± 2,68	15,81 ± 1,96	nt

45		nt	210,34 ± 27,32	20,48 ± 1,66	nt
46		nt	1005,2 6 ± 151,08	516,58 ± 182,56	nt
47		nt	154,50 ± 16,11	2,76 ± 0,37	nt
48		nt	29,33 ± 5,35	1,37 ± 0,02	63,02 ± 8,10
49		nt	14,29 ± 2,47	4,39± 0,48	138,07 ± 45,17
50		nt	83,27 ± 14,24	9,80 ± 1,42	118,99 ± 45,50

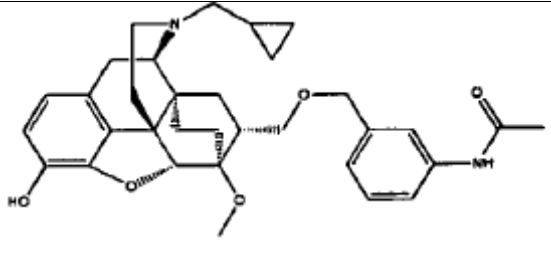
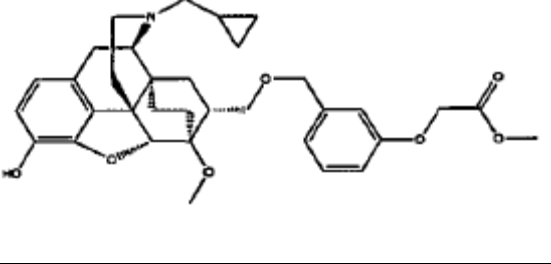
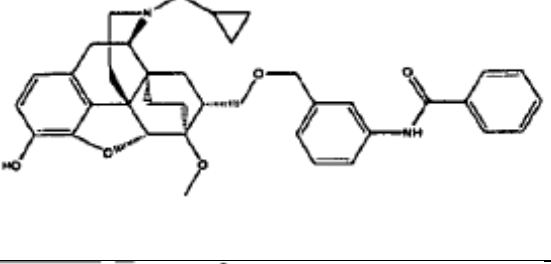
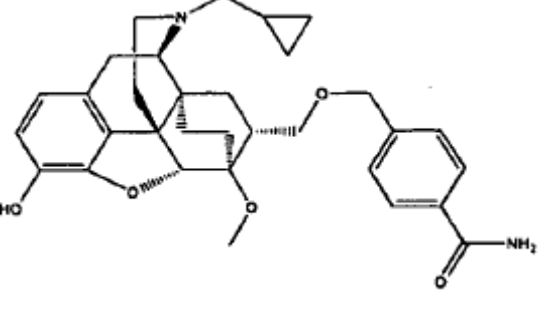
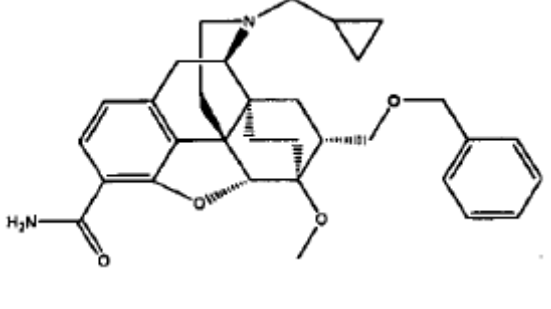
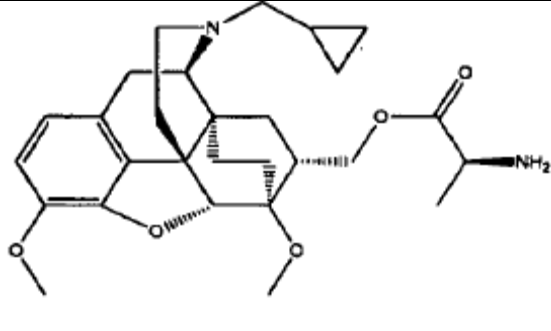




56		Inactivo	849,99 ± 130,11	64,53 ± 7,29	16981, 98
57		Inactivo	312,15 ± 34,05	29,43 ± 5,14	Inactivo
58		Inactivo	176,92 ± 30,28	16,03 ± 6,12	10616, 52 ± 3996,6 2
59		Inactivo	163,53 ± 25,64	19,80 ± 4,31	1054,8 2 ± 363,18
60		Inactivo	20,39 ± 5,04	32,67 ± 13,34	469,90 ± 109,83

61		7124,13 ± 766,34	8,69 ± 1,64	0,29 ± 0,04	165,88 ± 5,14
62		nt	nt	20,61 ± 2,56	nt
63		nt	261,23 ± 70,65	10,06 ± 1,85	nt
64		nt	nt	0,70 ± 0,06	nt
65		nt	1,76 ± 0,41	0,93 ± 0,18	nt



72		nt	nt	0,05 ± 0,00	nt
73		nt	nt	0,20 ± 0,04	nt
74		nt	1,17 ± 0,27	0,15 ± 0:02	nt
75		nt	nt	,014 ± 0,04	nt
76		nt	0,34 ± 0,06	0,10 ± 0,01	nt
77		Inactivo	147,99 ± 16,56	6,63 ± 1,69	1704,16 ± 263,79





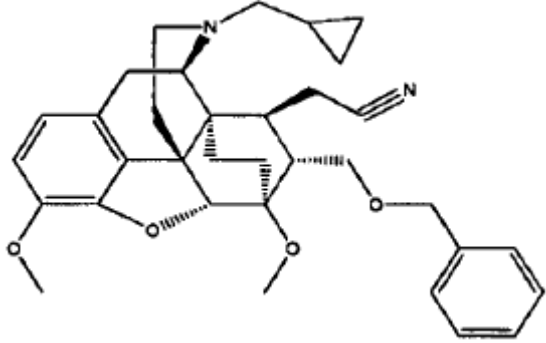
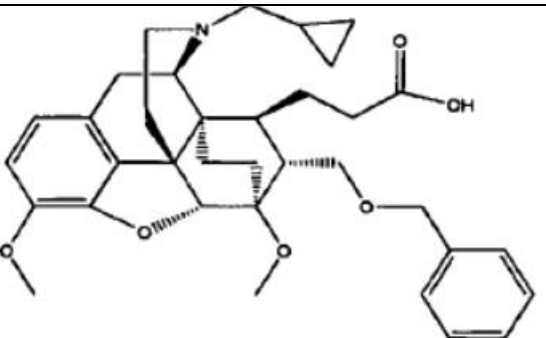
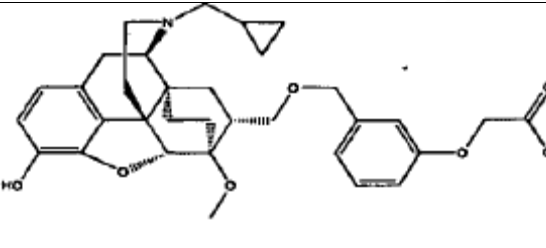
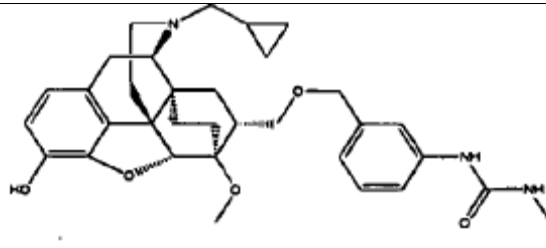
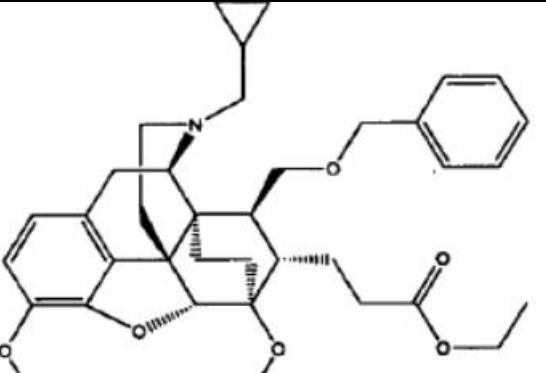
88		nt	60,54 ± 8,70	6,75 ± 1,19	nt
89		nt	926,92 ± 213,83	19,26 ± 3,57	nt
90		nt	nt	1,11 ± 0,016	nt
91		nt	nt	0,11 ± 0,02	nt
92		nt	24,41 ± 3,26	2,55 ± 0,26	nt





Tabla 2: Respuesta de actividad de compuestos análogos a buprenorfina

Ref. No.	GTPγS (EC <sub>50</sub> : nM, E <sub>máx</sub> : %)								
	ORL-1			Receptor opioide					
				μ		K		δ	
	EC <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>		EC <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>
1	4103,76 ± 413,97	65,25 ± 7,66	18,22 ± 2,04	110,00 ± 5,13	3,94 ± 0,29	121,67 ± 9,87	22,25 ± 7,83	74,67 ± 9,77	
2	nt	nt	55,91 ± 7,5	133,67 ± 5,21	40,38 ± 2,02	81,00 ± 8,62	272,80 ± 76,09	82,33 ± 7,62	
3	6545,64 ± 1031,51	35,67 ± 1,76	18,69 ± 3,66	67,67 ± 7,62	6,82 ± 1,87	82,67 ± 0,33	188,68 ± 4,65	87,67 ± 4,84	
4	2918,26 ± 674,92	50,00 ± 2,52	8,03 ± 2,3	69,33 ± 11,29	22,75 ± 6,79	77,33 ± 2,03	67,82 ± 12,73	76,00 ± 2,65	
5	nt	nt	Inactivo		5464,58 ± 818,38	45,33 ± 2,4	5622,35 ± 1352,63	70,33 ± 4,33	
6	nt	nt	502,68 ± 30,8	101,33 ± 4,67	576,79 ± 38,21	89,00 ± 5,77	555,58 ± 93,46	106,67 ± 4,63	
7	nt	nt	Inactivo		63,79 ± 7,29	94,00 ± 8,19	211,43 ± 4,73	79,00 ± 1,15	
8	nt	nt	9,32 ± 2,54	61,33 ± 1,45	129,34 ± 36,38	37,33 ± 7,17	75,30 ± 8,87	74,67 ± 4,33	
9	nt	nt	Inactivo		889,94 ± 82,82	66,33 ± 6,96	640,21 ± 134,13	57,67 ± 3,18	
10	1642,40 ± 176,72	22,67 ± 2,03	10,78 ± 1,55	41,33 ± 2,33	4,27 ± 0,50	107,67 ± 5,84	14,69 ± 0,28	81,00 ± 9,5	
11	nt	nt	Inactivo		Inactivo		6061,62 ± 1750,45	23,33 ± 1,86	
12	nt	nt	nt	nt	Inactivo		nt	nt	
13	nt	nt	nt	nt	10328,23 ± 213,25	38,33 ± 5,90	nt	nt	
14	nt	nt	Inactivo		191,50 ± 11,51	46,67 ± 2,03	nt	nt	
15	260,98 ± 67,27	37,00 ± 2,08	11,37 ± 3,43	20,33 ± 1,76	1,50 ± 0,06	85,33 ± 3,84	66,45 ± 16,41	108,00 ± 4,04	
16	nt	nt	79,40 ± 11,63	104,67 ± 2,33	70,70 ± 13,78	76,67 ± 2,91	482,06 ± 56,47	117,67 ± 4,26	
17	3521,69 ± 593,39	105,00 ± 4,73	694,12 ± 266,63	87,67 ± 7,69	950,56 ± 213,42	76,00 ± 3,21	nt	nt	

ES 2 566 828 T3

18	7890,20 389,03	± 38,00 3,46	139,24 ± 1,67	107,67 12,73	± 22,50 0,26	± 89,67 5,17	± 175,81 13,58	± 115,33 3,76
19	nt	nt	266,83 46,97	± 19,67 ± 1,67	9,46 ± 1,33	± 88,33 5,84	± 135,49 21,74	± 80,00 6,56
20	nt	nt	252,11 ± 9,62	101,00 8,33	± 86,50 7,43	± 95,00 1,15	nt	nt
21	nt	nt	102,49 16,03	± 74,33 ± 7,26	± 13,27 2,36	± 87,33 1,20	± 86,00 1,88	± 101,00 4,58
22	2440,53 310,95	± 68,50 ± 3,3	9,22 ± 0,59	105,67 10,71	± 0,84 ± 0,21	± 96,00 4,73	± 17,32 3,8	± 115,33 4,1
23	nt	nt	631,73 117,47	± 90,00 ± 5,02	± 155,71 31,09	± 107,67 ± 6,01	nt	nt
24	nt	nt	323,50 24,17	± 74,00 ± 3,06	± 195,58 3,35	± 112,00 ± 4,51	± 841,40 48,18	± 97,67 2,6
25	nt	nt	3230,49 ± 630	25,67 ± 2,91	7,62 ± 0,66	± 73,33 0,88	± 8113,67 ± 852,8	± 41,25 3,28
26	nt	nt	127,32 19,34	± 31,75 ± 0,48	± 21,10 6,11	± 92,67 2,19	± 229,26 44,77	± 83,33 5,21
27	nt	nt	Inactivo	1,00 ± 0	± 107,71 15,89	± 90,75 5,15	± 430,63 36,87	± 78,67 5,81
28	1224,72 121,55	± 99,00 8,74	50,43 ± 8,73	53,50 ± 1,85	8,42 ± 1,50	± 98,25 7,41	± 526,04 39,96	± 82,25 5,38
29	nt	nt	113,61 35,88	± 26,33 ± 2,85	± 80,48 23,41	± 71,67 3,84	± 151,21 49,26	± 49,20 3,58
30	nt	nt	22,15 ± 8,93	56,40 ± 1,21	8,13 ± 2,67	± 101,33 ± 10,27	± 128,05 23,02	± 71,33 6,64
31	nt	nt	32,72 ± 6,19	19,33 ± 2,60	2,29 ± 0,45	± 89,00 5,03	± 175,75 57,73	± 53,00 ± 2
32	nt	nt	50,36 ± 19,47	45,33 ± 3,93	9,08 ± 2,8	± 97,00 2,65	± 231,32 58,88	± 61,33 5,55
33	nt	nt	Inactivo		± 663,54 145,4	± 26,00 4,04	nt	nt
34	nt	nt	Inactivo		± 816,86 299,87	± 18,75 3,66	nt	nt
35	nt	nt	53,07 ± 7,9	65,50 ± 1,76	± 11,44 3,43	± 95,33 1,86	± 57,22 7,70	± 89,00 7,55
36	nt	nt	265,06 71,94	± 56,00 ± 2,04	± 42,23 11,79	± 102,67 ± 4,63	± 87,47 8,28	± 81,00 ± 9
37	nt	nt	Inactivo		± 1639,03 308,87	± 22,33 5,04	nt	nt
38	nt	nt	Inactivo		Inactivo		nt	nt
39	nt	nt	Inactivo		± 95,14 26,39	± 11,33 1,45	± 778,12 84,87	± 47,67 2,03
40	nt	nt	Inactivo		± 202,04 67,90	± 85,33 10,35	± 399,74 67,68	± 87,00 4,73

ES 2 566 828 T3

41	nt	nt	1511,16 297,71	±	78,67 11,57	±	51,92 15,68	±	103,67 ± 9,33	nt	nt
42	nt	nt	217,54 25,90	±	31,33 ± 1,86		963,92 77,48	±	60,00 ± 6,03	nt	nt
43	nt	nt	1294,05 492,86	±	7,67 ± 1,76		Inactivo		1,00 ± 0,00	nt	nt
44	nt	nt	581,28 83,88	±	31,25 ± 3,59		1246,21 166,49	±	29,25 ± 1,11	nt	nt
45	nt	nt	1131,05 292,72	±	24,50 ± 2,53		1443,92 479,38	±	59,00 ± 8,72	nt	nt
46	nt	nt	946,27 258,16	±	17,33 ± 0,88		900,54 232,75	±	16,67 ± 1,20	nt	nt
47	nt	nt	860,37 201,84	±	74,67 ± 6,39		462,23 50,63	±	89,00 ± 8,96	nt	nt
48	nt	nt	Inactivo				53,55 10,26	±	53,33 ± 7,80	22,00 ± 7,24	98,33 ± 9,33
49	nt	nt	Inactivo				82,28 15,81	±	74,33 ± 5,78	57,56 ± 19,09	76,33 ± 2,33
50	nt	nt	Inactivo				128,60 14,97	±	79,67 ± 5,46	45,67 ± 18,73	82,00 ± 9,54
51	nt	nt	23,55 ± 1,63		11,00 ± 1,53		14,62 1,89	±	89,67 ± 4,84	nt	nt
52	nt	nt	136,72 12,26	±	34,50 ± 4,66		nt		nt	nt	nt
53	nt	nt	136,72 12,26	±	34,50 ± 4,66		nt		nt	nt	nt
54	nt	nt	nt		nt		nt		nt	nt	nt
55	nt	nt	650,11 37,62	±	84,33 ± 4,81		644,98 77,7	±	88,00 ± 4,93	nt	nt
56	nt	nt	1403,54 212,39	±	62,00 ± 13,58		513,14 29,02	±	94,33 ± 6,39	nt	nt
57	nt	nt	982,35 98,77	±	52,00 ± 6,11		418,26 45,74	±	66,67 ± 10,41	nt	nt
58	nt	nt	874,31 34,64	±	56,67 ± 7,13		187,92 16,28	±	78,67 ± 5,93	nt	nt
59	nt	nt	335,66 45,83	±	61,33 ± 10,37		203,79 73,63	±	92,25 ± 7,77	nt	nt
60	nt	nt	59,95 ± 12,73		73,67 ± 8,88		30,43 4,82	±	88,00 ± 7	409,60 ± 95,91	94,67 ± 0,67
61	nt	nt	12,31 ± 2,62		81,33 ± 1,45		2,44 ± 0,71		80,67 ± 0,67	66,23 ± 14,91	104,25 ± 3,33
62	nt	nt	nt		nt		276,71 75,81	±	23,33 ± 2,85	nt	nt
63	nt	nt	893,38 48,33	±	38,33 ± 1,20		147,90 30,99	±	80,33 ± 5,7	nt	nt

ES 2 566 828 T3

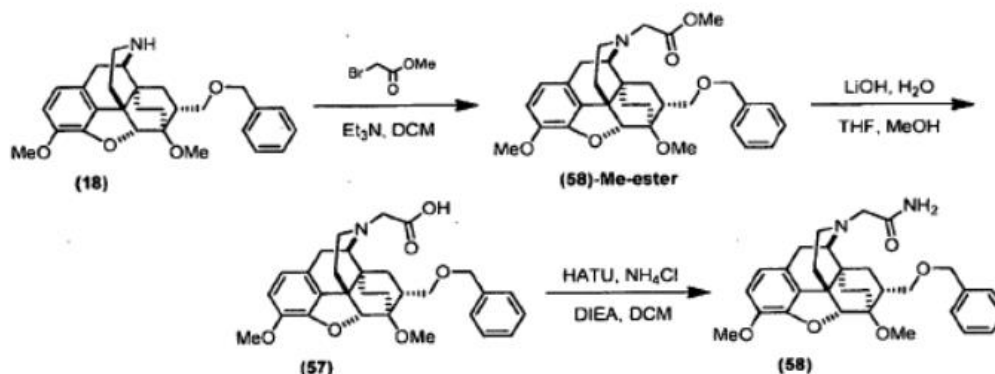
64	nt	nt	nt	nt	Inactivo		nt	nt
65	nt	nt	5,85 ± 1,07	19,75 ± 0,048	0,28 ± 0,04	91,00 ± 4,73	nt	nt
66	nt	nt	Inactivo		135,12 ± 24,05	39,40 ± 2,69	nt	nt
67	nt	nt	159,74 ± 41,70	61,67 ± 8,67	88,77 ± 1,88	65,00 ± 4,36	nt	nt
68	nt	nt	Inactivo		516,88 ± 68,02	87,67 ± 1,86	nt	nt
69	nt	nt	215,37 ± 47,87	44,60 ± 1,86	27,69 ± 2,73	85,00 ± 4,73	nt	nt
70	nt	nt	551,87 ± 126,28	27,33 ± 1,20	367,28 ± 73,64	68,00 ± 5,86	nt	nt
71	nt	nt	nt	nt	287,53 ± 39,73	84,67 ± 6,67	nt	nt
72	nt	nt	nt	nt	0,20 ± 0,07	23,00 ± 4,18	nt	nt
73	nt	nt	nt	nt	2,30 ± 0,23	40,33 ± 1,2	nt	nt
74	nt	nt	Inactivo		0,54 ± 0,07	86,00 ± 6,56	nt	nt
75	nt	nt	nt	nt	1,83 ± 0,10	17,33 ± 1,67	nt	nt
76	nt	nt	0,62 ± 0,19	21,25 ± 2,02	0,70 ± 0,18	87,00 ± 6,11	nt	nt
77	nt	nt	Inactivo		335,42 ± 73,92	45,00 ± 7,85	nt	nt
78	nt	nt	Inactivo		603,40 ± 123,33	48,00 ± 7,21	nt	nt
79	nt	nt	79,27 ± 15,61	11,33 ± 0,88	47,61 ± 3,87	35,83 ± 1,76	nt	nt
80	nt	nt	Inactivo		66,44 ± 10,08	52,00 ± 4,04	nt	nt
81	nt	nt	Inactivo		1606,34 ± 608,92	36,67 ± 7,17	nt	nt
82	nt	nt	96,55 ± 15,38	17,00 ± 3,06	41,80 ± 9,83	57,00 ± 6,95	128,96 ± 24,11	98,00 ± 3,24
83	nt	nt	Inactivo		316,93 ± 72,13	43,83 ± 4,6	nt	nt
84	nt	nt	Inactivo		2,04 ± 0,38	63,33 ± 0,67	0,82 ± 0,20	51,25 ± 3,28
85	nt	nt	5,04 ± 2,26	19,00 ± 1,53	0,96 ± 0,35	18,25 ± 1,38	nt	nt
86	nt	nt	Inactivo		2,59 ± 0,54	23,25 ± 3,57	nt	nt

87	nt	nt	3704,75 699,35	±	26,60 ± 3,03	1829,26 312,01	±	10,83 ± 0,65	nt	nt
88	nt	nt	2154,63 478,56	±	22,75 ± 2,10	823,78 196,53	±	38,00 ± 3,08	nt	nt
89	nt	nt	nt		nt	1900,16 371,89	±	41,00 ± 4,73	nt	nt
90	nt	nt	nt		nt	28,51 7,51	±	35,00 ± 2,04	nt	nt
91	nt	nt	nt		nt	0,58 ± 0,13		42,00 ± 5,51	nt	nt
92	nt	nt	185,66 36,25	±	20,83 ± 1,01	128,55 15,21	±	14,33 ± 1,33	nt	nt
93	nt	nt	50,27 ± 2,95		37,67 ± 4,33	nt		nt	nt	nt
94	nt	nt	Inactivo			588,60 67,37	±	28,00 ± 2,08	nt	nt
95	nt	nt	1364,35 369,83	±	101,33 ± 11,29	2397,73 677,07	±	65,00 ± 10,02	nt	nt
96	nt	nt	Inactivo			625,05 53,83	±	36,67 ± 0,33	nt	nt
97	nt	nt	60,48 ± 4,77		25,00 ± 3,21	156,50 44,98	±	72,33 ± 6,69	164,73 ± 31,44	73,33 ± 2,19

"nt" = no ensayado o a la espera de ensayo.

### Ejemplo 13

- 5 Ácido 2-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-  
metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)acético (Compuesto 57) 2-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-  
((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-  
il)acetamida (Compuesto 58); ácido 3-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-  
10 hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il) propanoico (Compuesto 56); 3-  
((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-  
metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)propanamida (Compuesto 41); y (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-((2*H*-  
tetrazol-5-il)metil)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-  
e]isoquinolina (Compuesto 95)



- 15 Una mezcla de Compuesto 18 (164 mg, 0,37 mmol) (ver Ejemplo 10), bromoacetato de metilo (44  $\mu$ L, 0,48 mmol), y  
TEA (103  $\mu$ L, 0,74 mmol) en DCM (anhidro, 5 mL) se dejó en agitación 14 hr a temperatura ambiente. La mezcla se  
20 concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se secó  
( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar Compuesto 57-Me-éster como una goma incolora.

5  $^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,36-7,25 (m, 5H), 6,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,56-4,48 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (dd,  $J = 8,5, 8,5$  Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 3,19 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,80 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 2,62 (dd,  $J = 8,5, 8,5$  Hz, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,71 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 520$   $[\text{M} + 1]^+$  (Calc: 520,6).

10 Se agregó hidróxido de litio (15,0 mg, 0,35 mmol) a una disolución 0 °C de Compuesto 57-Me-éster (150 mg, 0,27 mmol) en THF : MeOH : agua (3 : 1 : 1, 5 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4hr. La mezcla de reacción se concentró, y se diluyó con cloroformo y acuoso saturado  $\text{NH}_4\text{Cl}$  disolución. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para obtener Compuesto 57. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 57 sal TFA como un sólido blanco.

15  $^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7,41-7,25 (m, 5H), 6,83 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,60-3,34 (m, 8H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,41-2,13 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,24-1,05 (m, 2H), 0,55 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 506$   $[\text{M} + 1]^+$  (Calc: 506,6).

25 Se agregó 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato metanaminio (HATU) (91,0 mg, 0,24 mmol) a una disolución 0 °C de Compuesto 57 (80,0 mg, 0,16 mmol) y DIEA (103,0 mg, 0,80 mmol) en DCM (6 mL). Cloruro de amonio (34,0 mg, 0,64 mmol) se agregó después de 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 hr. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar la base libre de Compuesto 58. La purificación adicional mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 58 sal TFA como un sólido blanco.

30  $^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8,46, 7,93 y 7,77 (3br s, 2H), 7,41-7,25 (m, 5H), 6,86 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73-3,34 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,88-2,64 (m, 2H), 2,41-2,21 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,28-1,06 (m, 2H), 0,56 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 505$   $[\text{M} + 1]^+$  (Calc: 505,6).

40 De manera similar, se preparó ácido 3-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-3(4H)-il)propanoico (Compuesto 56) mediante la utilización de 3-bromopropionato de metilo en lugar de bromoacetato de metilo. El Compuesto 56 sal TFA se obtuvo como un sólido blanco mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%).

45  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,40 (br s, 1H), 7,41-7,23 (m, 5H), 6,87 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,60 (dd,  $J = 6,9, 3,6$  Hz, 1H), 3,50-3,14 (m, 8H), 2,96-2,58 (m, 5H), 2,39-2,16 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,53 (dd,  $J = 13,5, 5,2$  Hz, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,28-1,06 (m, 2H), 0,61 (m, 1H).

50 LC/MS,  $m/z = 520$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 520,6).

De manera similar, se preparó 3-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-3(4H)-il)propanamida (Compuesto 41) mediante la utilización de Compuesto 56 en lugar de Compuesto 57. El Compuesto 41 sal TFA se obtuvo como un sólido blanco mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%).

55  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,98 (bs, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62-7,23 (m, 5H), 6,87 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,54-3,17 (m, 8H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,41-2,21 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,57 (dd,  $J = 13,2, 5,2$  Hz, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 2H), 0,60 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 519$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 519,6).

65 De manera similar, se preparó (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-((2H-tetrazol-5-il)metil)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 95) mediante la utilización de bromoacetato de metilo en lugar de bromoacetato de metilo, seguido de conversión del nitrilo al tetrazol

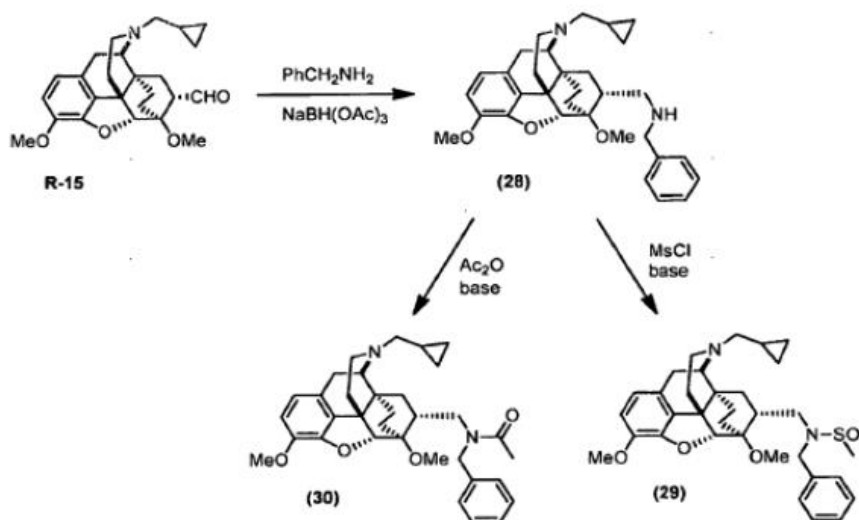
utilizando TMS azida. El Compuesto 95 se obtuvo como la sal TFA mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con el gradiente de acetonitrilo/agua (con TFA 0,1%).

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7,34-7,22 (m, 5H), 6,82 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,70 (bs, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,32 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,96-2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,54-1,33 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 530$  [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 529).

#### Ejemplo 14

N-bencil-1-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metanamina (Compuesto 28); N-bencil-N-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)acetamida (Compuesto 30); N-bencil-N-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)metanosulfonamida (Compuesto 29); ácido 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acético (Compuesto 85); 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acetamida (Compuesto 44)



A una disolución de R-15 (250 mg, 0,6 mmol, 1 eq.) (PT1418) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (382 mg, 1,8 mmol, 3 eq.) en DCM (5 mL) se agregó bencilamina (70  $\mu\text{L}$ , 0,6 mmol, 1 eq.), seguido de ácido acético (0,5 mL) y tamices moleculares 4A (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtró a través Celite y el Celite se lavó con DCM. El filtrado y los lavados se combinaron y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 100 mg de Compuesto 28. La base libre se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter y se trituroó con 1:1 éter-DCM para proporcionar 24 mg del compuesto objetivo Compuesto 28 sal HCl como un sólido higroscópico amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,65 (br s, 1H) 9,29 (br.s., 1H), ( 8,91 (br s, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 3H), 6,89 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,6 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,09-3,14 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 4H), 2,48-2,22 (m, 1H), 1,50-1,04 (m, 1H), 0,69-0,26 (m, 5H).

LC/MS,  $m/z = 501$  [M + 1]<sup>+</sup> (Calc: 501,6).

A una disolución de Compuesto 28 (100 mg, 0,19 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) a 0° C se agregó piridina (500  $\mu\text{L}$ , exceso) seguido de anhídrido acético (93  $\mu\text{L}$ , 1 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 54 mg de Compuesto 30 como un sólido blanco. La base libre se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM



de la base libre con HCl 1M en éter y se trituró con éter para proporcionar 34 mg de Compuesto 30 sal HCl como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,96 (br s, 1H), 7,18-7,50 (m, 5H), 6,77-7,00 (m, 1H), 6,59-6,74 (m, 1H), 5,08 (d, J = 15,1 Hz, 0,35H), 4,70-4,84 (m, 1,7H), 4,61 (s, 0,64H), 4,24 (d, J = 15,1 Hz, 0,35H), 3,90 (m, 4H), 3,18-3,31 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 3,07 (s, 1,3H), 2,97-3,06 (m, 1,4H), 2,74-2,93 (m, 2H), 2,21 (s, 1,2H), 2,08 (s, 1,8H), 1,75-1,93 (m, 1H), 0,99-1,59 (m, 6H), 0,33-0,80 (m, 5H).

LC/MS, m/z = 543 [M + 1]<sup>+</sup> (Calc: 543,6).

A una disolución de Compuesto 28 (30 mg, 0,06 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) a 0° C se agregó trietilamina (86 µL, 6,0 mmol, 10 eq.) seguido de cloruro de metanosulfonilo (14 µL, 0,18 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 17 mg de Compuesto 29 como un sólido blanco. La base libre se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter y se trituró con hexanos para proporcionar 8,8 mg del compuesto 29 sal HCl como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,78 (br s, 1H), 7,28-7,52 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,14-3,28 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,62-2,88 (m, 3H), 2,05-2,38 (m, 3H), 1,73-1,88 (m, 1H), 1,13-1,41 (m, 4H), 0,96-1,13 (m, 3H), 0,77-0,93 (m, 4H), 0,32-0,77 (m, 1H).

LC/MS, m/z = 579 [M + 1]<sup>+</sup> (Calc: 579,6).

De manera similar, ácido 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acético (Compuesto 85) se preparó mediante aminación reductiva de R-15 utilizando glicina en lugar de bencil amina. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 85 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,1 (bs, 1H), 8,54 (bs, 2H), 6,91 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,85-3,95 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,35-3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 2H), 2,65-3,08 (m, 5H), 2,10-2,34 (m, 1H), 1,87-2,0 (m, 1H), 1,20-1,49 (m, 4H), 0,95-1,10 (m, 1H), 0,52-0,75 (m, 3H), 0,35-0,50 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 469 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 468).

De manera similar, 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acetamida (Compuesto 44) se preparó mediante aminación reductiva de R-15 utilizando glicina amida en lugar de bencil amina.

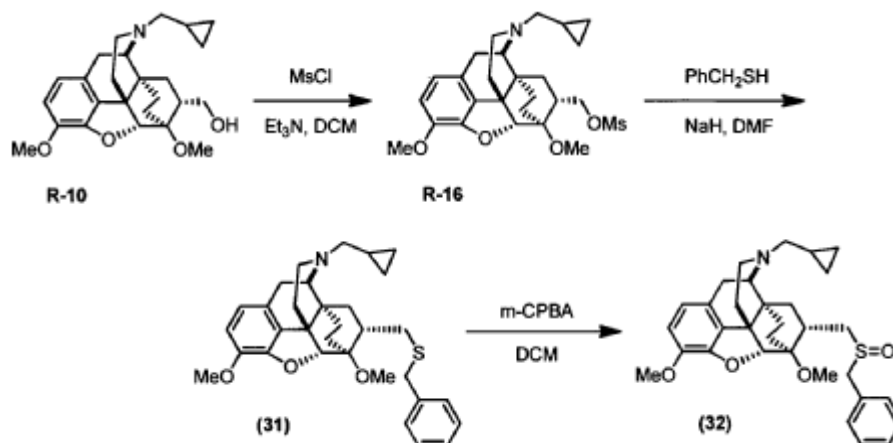
La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) seguido de la formación de sal HCl proporcionó Compuesto 44 sal HCl como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 9,66 (bs, 1H), 9,06 (bs, 1H), 8,47 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,87 (d, J = 6,87 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,74 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,07-3,24 (m, 2H), 2,70-3,06 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,22-2,37 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,19-1,52 (M, 5H), 1,02-1,16 (m, 1H), 0,6-0,74 (m, 3H), 0,5-0,6 (m, 1H), 0,34-0,45 (m, 1H).

LC/MS, m/z = 468 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 467).

### Ejemplo 15

(4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 31); (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((bencilsulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 32); y (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((bencilsulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 67)



Se agregó cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (147  $\mu$ L, 1,5 eq.) a una disolución de R-10 (500 mg, 1,2 mmol, 1 eq.) y trietilamina (526  $\mu$ L, 3,6 mmol, 3 eq.) en DCM (25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se concentró para proporcionar 630 mg de R-16 en bruto. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agregó NaH (235 mg, 6,1 mmol, 20 eq.) a una disolución de bencil mercaptan (186 mg, 1,5 mmol, 5 eq.) en DMF (2 mL) y se calentó hasta 60 °C durante 10 min. R-16 (150 mg, 0,3 mmol, 1 eq.) se agregó a la mezcla de reacción en una porción y el calentamiento se continuó durante 14 hr. La reacción se desactivó con hielo y se extrajo con DCM. La DCM se lavó con disolución NaOH 1N (2 X 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 12 mg de la base libre. Esto se disolvió en 1 mL de DCM y se agregaron 500  $\mu$ L de TFA. La mezcla se agitó durante 30 min y se evaporó a sequedad. El bruto se volvió a disolver en agua y se liofilizó para proporcionar 8 mg de la sal TFA del compuesto del título Compuesto 31 Sal TFA.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,40 (br. s., 1H), 7,20-7,44 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,82-3,90 (m, 5H), 3,79 (br. s., 3H), 3,19-3,35 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,91-3,03 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 3H), 2,64-2,74 (m, 3H), 2,20-2,38 (m, 4H), 1,79-1,98 (m, 1H), 0,95-1,44 (m, 6H), 0,50-0,76 (m, 3H), 0,31-0,50 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z$  = 518  $[\text{M} + 1]^+$  (Calc: 518,6).

Una disolución de Compuesto 31 como una base libre (31 mg, 0,059 mmol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó ácido m-cloroperbenzoico en una porción a esta disolución y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material en bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 10 mg de Compuesto 32 as la base libre. La base libre se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter. La sal HCl se trituró con éter para proporcionar 8,5 mg de Compuesto 32 sal HCl como una mezcla de diastereómeros.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,59 (br. s., 1H), 7,21-7,51 (m, 5H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 0,6H), 4,81 (s, 0,34H), 4,27-4,33 (m, 1H), 4,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,13-3,23 (m, 3H), 2,90-3,11 (m, 2H), 2,71-2,90 (m, 3H), 2,22-2,37 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 1H), 1,75-1,02 (m, 6H), 0,54-0,76 (m, 2H), 0,30-0,53 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z$  = 534  $[\text{M} + 1]^+$  (Calc: 534,6).

Si la oxidación de Compuesto 31 se repite utilizando 10 eq. de ácido m-cloroperbenzoico, (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((bencilsulfonyl)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 67) se obtuvo después de purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) para proporcionar Compuesto 67 sal TFA como un sólido blanco.

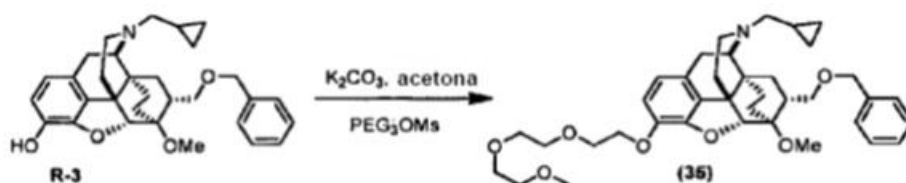
$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,41 (br.s, 1H), 7,18 (br.s, 5H), 6,88 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,51-4,60 (m, 2H), 3,83-3,97 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,26-3,52 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 2,80-3,05 (m, 4H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,88-1,90 (m, 1H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,01-1,31 (m, 5H), 0,60-0,64 (m, 3H), 0,30-0,38 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 550 [M + H]^+$  (Calc: 549).

### Ejemplo 16

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-9-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 35);

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 36); ácido 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acético (Compuesto 59); 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acetamida (Compuesto 61); y (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-((2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 60).



Una mezcla de R-3 (97 mg, 0,2 mmol), PEG<sub>3</sub>OMs (96 mg, 0,4 mmol) (WO 2005/058367, Chem. Pharm. Bull. 1970, 18, 671) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82 mg, 0,6 mmol) en acetona anhidro (4 mL) se sometió a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 35 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,38 (bs, 1H), 7,27 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,48-4,57 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,89 (d, J = 6,87, 1H), 3,7 (t, 2H), 3,25-3,65 (m, 10H), 3,25 (s, 3H), 3,23 (s, 6H), 2,66-2,99 (m, 4H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,5-1,6 (dd, 1H), 1,02-1,45 (m, 4H), 0,55-0,75 (m, 3H), 0,35-0,48 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 634 [M + 1]^+$  (Calc: 634,6).

De manera similar, se preparó (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 36) a partir de R-3 utilizando PEG<sub>5</sub>OMs (WO 2005/058367, Chem. Pharm. Bull. 1970, 18, 671) en lugar de PEG<sub>3</sub>OMs. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeOH/agua con TFA 0,1%, 0-100%) proporcionó Compuesto 36 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,38 (br s, 1H), 7,41-7,25 (m, 5H), 6,90-6,84 (d, 1H), 6,68-6,64 (d, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 18H), 3,45-3,18 (m, 10H), 3,00-2,60 (m, 4H), 2,45-2,20 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,50-1,00 (m, 4H), 0,73-0,61 (m, 3H), 0,44-0,35 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 721 [M + H]^+$  (Calc: 721,6).

De manera similar, se preparó ácido 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acético (Compuesto 59) a partir de R-3 utilizando bromoacetato de etilo en lugar de PEG<sub>3</sub>OMs, seguido de saponificación utilizando LiOH en MeOH/agua, 1:1. El compuesto bruto 59 se convirtió posteriormente a su sal HCl mediante el tratamiento de una disolución DCM de la base libre con HCl 1M en éter y se trituró con 1 : 1 éter-DCM para proporcionar Compuesto 59 sal HCl como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,72 (br.s 1H), 7,25-7,39 (m, 5H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,56-3,69 (m, 1H), 3,41-3,53 (m, 1H), 3,24 (s, 4H), 2,70-3,04 (m, 4H), 2,17-2,42 (m, 2H), 1,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,43-1,63 (m, 1H), 1,04-1,43 (m, 4H), 0,56-0,73 (m, 2H), 0,47-0,53 (m, 2H), 0,34-0,44 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 546 [M + H]^+$  (Calc: 546,6).

Se preparó 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acetamida (Compuesto 61) a partir del ácido mencionado anteriormente utilizando técnicas familiares para los entendidos en la técnica.

5  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,40 (br.s., 1H), 7,22 -7,45 (m, 6H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,35 -4,55 (m, 4H), 3,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,58 -3,73 (m, 1H), 3,45 -3,56 (m, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,13 -3,13 (m, 1H), 2,91 -3,06 (m, 1H), 2,66 -2,91 (m, 2H), 2,17 -2,45 (m, 2H), 1,83 -1,94 (m, 1H), 1,51 -1,62 (m, 1H), 1,13 -1,48 (m, 3H), 1,02 -1,14 (m, 1H), 0,55 -0,79 (m, 3H), 0,31 -0,50 (m, 2H).

10 LC/MS, *m/z* = 545 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 544).

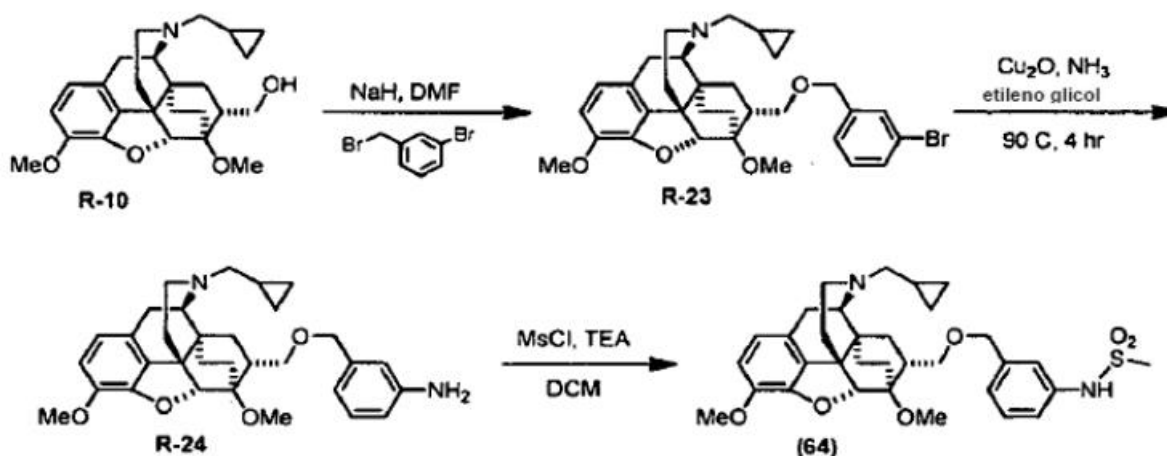
De manera similar, se preparó (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-((2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 60) mediante la utilización de bromo acetnitrilo en lugar de PEG<sub>3</sub>OMs, seguido de conversión del nitrilo al tetrazol utilizando TMS azida. El Compuesto 60 se obtuvo como la sal TFA mediante cromatografía en columna de fase inversa (ACN-H<sub>2</sub>O-TFA).

15  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,42 (br.s, 1H), 7,43 -7,51 (m, 5H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,30 -3,72 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 2,65 -3,04 (m, 4H), 2,19 -2,44 (m, 2H), 1,74 -1,95 (m, 1H), 1,51 -1,61 (m, 1H), 1,27 -1,28 (m, 1H), 0,98 -1,49 (m, 4H), 0,55 -0,74 (m, 3H), 0,31 -0,48 (m, 2H).

20 LC/MS, *m/z* = 570 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 569).

## 25 Ejemplo 17

N-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)metanosulfonamida (Compuesto 64); 1-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea (Compuesto 48); y ácido 2-(((3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)amino)acético (Compuesto 50).



35 Se agregó hidruro de sodio (90 mg, 32,3 mmol, 60% en aceite mineral) a una disolución enfriada con hielo de R-10 (160 mg, 0,39 mmol) en DMF (anhidro, 3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura de baño de hielo y se agregó bromuro de 3-bromobencilo (290 mg, 1,16 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con hielo-agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-15 % EtOAc/DCM) proporcionó el bromuro de arilo 1.

40 Una mezcla de R-23 (109 mg, 0,188 mmol) y óxido cuproso (6 mg) en amoníaco (4 mL, ~8 M en etileno glicol) se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-3 %

50 MeOH/DCM) proporcionó aril amina R-24.

A una disolución de R-24 (39 mg, 0,075 mmol) y TEA (30  $\mu$ L) en DCM (10 mL) se agregó MsCl (17  $\mu$ L, 0,22 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron THF (5 mL), MeOH (5 mL) e hidróxido de potasio (0,3 mL, 1M en agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-5 % MeOH/DCM) proporcionó Compuesto 64.

<sup>1</sup>H RMN:  $\delta_H$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,75 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 9,1 Hz; 4,1 Hz, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 4H), 2,89-2,54 (m, 3H), 2,28-1,95 (m, 6H), 1,56-1,25 (m, 3H), 1,18-0,97 (m, 2H), 0,82-0,68 (m, 1H), 0,62-0,40 (m, 3H), 0,11-0,03 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 595 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 594).

De manera similar, se preparó 1-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea (Compuesto 48) mediante la utilización de trimetilsilil cianuro en lugar de MsCl.

<sup>1</sup>H RMN:  $\delta_H$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,53 (s, 1H), 7,42-7,25 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,55-4,39 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 9,3; 4,3 Hz, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,98-2,54 (m, 4H), 2,28-1,95 (m, 6H), 1,56-1,25 (m, 3H), 1,18-0,97 (m, 2H), 0,85-0,70 (m, 1H), 0,61-0,40 (m, 3H), 0,15-0,03 (m, 2H). LC/MS, m/z = 560 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 559).

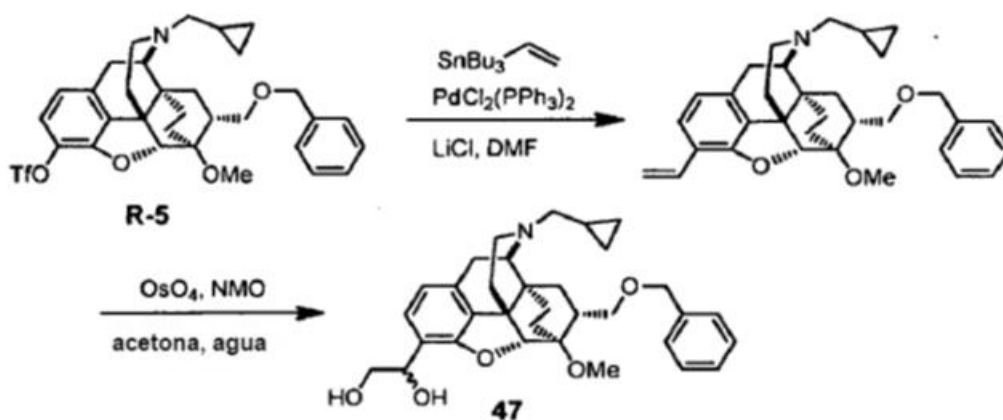
De manera similar, se preparó ácido 2-((3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)amino) acético (Compuesto 50) mediante la utilización de bromoacetato de metilo seguido de saponificación del éster al ácido.

<sup>1</sup>H RMN:  $\delta_H$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,06 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83-6,72 (m, 2H), 6,64-6,55 (m, 2H), 6,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,05 (bs, 2H), 4,60 (d, J = 13,2, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,37 (d, J = 13,4, 1H), 3,92-3,72 (m, 7H), 3,46-3,30 (m, 5H), 3,12-2,94 (m, 3H), 2,71-2,44 (m, 3H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,81-1,51 (m, 2H), 1,41-1,12 (m, 4H), 0,81-0,59 (m, 3H), 0,21-0,13 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 575 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 574).

### 35 Ejemplo 18

1-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)etano-1,2-diol (Compuesto 47); 3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)propano-1,2-diol (Compuesto 63); y 3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)propano-1,2-diol (Compuesto 68)



Se insufló gas nitrógeno a través de una mezcla de R-5 (0,42 g, 0,68 mmol), viniltributiltín (0,22 mL, 0,75 mmol), y cloruro de litio (0,28 mg, 6,8 mmol) en DMF (5 mL, anhidro) durante 5 minutos. El catalizador Pd[Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (0,025 g, 0,034 mmol) se agregó y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y

se extrajo con DCM. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM) para proporcionar el Compuesto vinilo.

Una disolución 4% acuosa de tetróxido de osmio (0,38 mL, 0,06 mmol, 0,1 eq.) se agregó a una disolución de el compuesto vinilo anterior (300 mg, 0,6 mmol, 1 eq.) en mezcla acetona-agua (12 mL, 5:1) seguido de NMO (97 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El pH se ajustó a 9 mediante la adición de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. El extracto DCMs se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C 18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) para proporcionar Compuesto 47.

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,34 (br. s., 1H), 7,17 -7,44 (m, 6H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 -4,81 (m, 2H), 4,52 (d, J = 25,6 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,58 -3,74 (m, 1H), 3,28 -3,56 (m, 6H), 3,28 (s, 3H), 2,62 -3,06 (m, 4H), 2,15 -2,39 (m, 2H), 1,71 -1,98 (m, 1H), 1,48 -1,64 (m, 1H), 0,98 -1,46 (m, 4H), 0,48

-0,68 (m, 3H), 0,40 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 532 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 531).

3-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)propano-1,2-diol (Compuesto 63)

Se insufló gas nitrógeno a través de una mezcla de R-5 (0,29 g, 0,47 mmol), allitributiltín (0,29 mL, 0,93 mmol), y cloruro de litio (0,2 g, 6,8 mmol) en DMF (5 mL, anhidro) durante 5 minutos. El catalizador Pd[Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (0,054 g, 0,047 mmol) se agregó y la mezcla se calentó hasta 90 C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM) para proporcionar el Compuesto allilo.

Una disolución 4% acuosa de tetróxido de osmio (0,38 mL, 0,06 mmol, 0,1 eq.) se agregó a una disolución de el compuesto allilo anterior (0,096 g, 0,2 mmol, 1 eq.) en mezcla acetona-agua (12 mL, 5:1) seguido de NMO (97 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El pH se ajustó a 9 mediante la adición de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. El extracto DCMs se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó.

Compuesto 63 se convirtió en su sal HCl mediante el tratamiento con HCl 1M en éter. <sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,6 (br.s, 1H), 7,20 -7,50 (m, 5H), 6,94 -7,09 (m, 1H), 6,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,39 -4,60 (m, 3H), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,53 -3,77 (m, 2H), 3,43 -3,55 (m, 2H), 3,25 (s, 6H), 2,74 -3,03 (m, 4H), 2,59 -2,75 (m, 1H), 2,25 -2,39 (m, 2H), 1,67 -1,97 (m, 1H), 1,50 -1,62 (m, 1H), 0,95 -1,42 (m, 6H), 0,33 -0,73 (m, 5H).

LC/MS, m/z = 546 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 545).

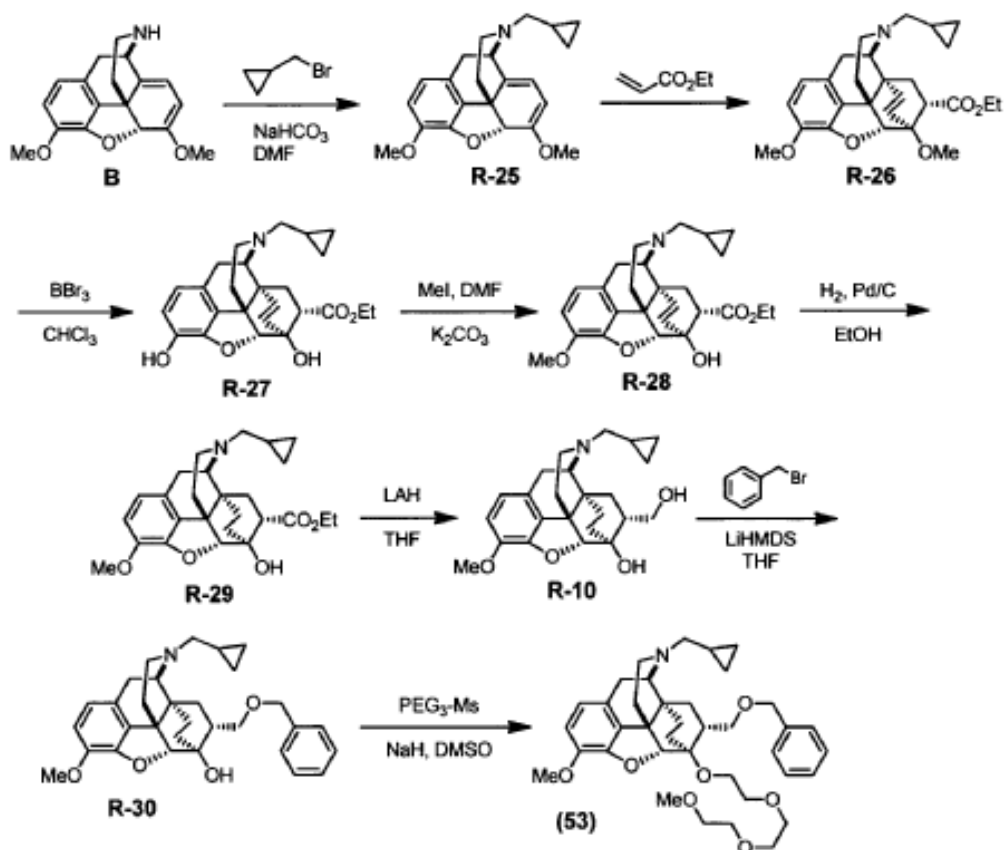
De manera similar, se preparó 3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)propano-1,2-diol (Compuesto 68) utilizando (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((alliloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (R-38) como el componente olefin. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) proporcionó Compuesto 68 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60-3,80 (m, 3H), 3,44-3,59 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,80-3,02 (m, 4H), 2,64 (dd, J<sub>1</sub> = 12,06 Hz, J<sub>2</sub> = 5,49 Hz, 1H), 1,97-2,40 (m, 7H), 1,65 (dd, J<sub>1</sub> = 13,74 Hz, J<sub>2</sub> = 4,11 Hz, 1H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,25 (dd, J<sub>1</sub> = 13,20 Hz, J<sub>2</sub> = 6,33 Hz, 1H), 0,98-1,12 (m, 1H), 0,68-0,84 (m, 2H), 0,40-0,52 (m, 2H), 0,06-0,12 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 486 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 485).

### Ejemplo 19

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-ol (Compuesto 93); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 53); y (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 52).



Una mezcla de *nortebaina* (Compuesto B) (4,94 g, 14,83 mmols, 1 eq.), bromuro de ciclopropilmetilo (1,5 mL, 16,32 mmol, 1,1 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (4,98 g, 34 mmol, 4 eq) y DMF (80 mL) se calentó hasta 90 °C durante la noche. Al final de la reacción, el DMF se evaporó y el residuo se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. El material bruto, después de la evaporación del cloroformo, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 3,9 g (75 %) de N-ciclopropilmetilnortebaina (R-25) como un sólido marrón claro.

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,61 -6,69 (m, 1H), 6,50 -6,60 (m, 1H), 5,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 4H), 3,24 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,63 -2,86 (m, 2H), 2,47 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,19 (td, J = 12,4, 5,5 Hz, 1H), 1,63 -1,78 (m, 1H), 0,83 -0,96 (m, 1H), 0,42 -0,60 (m, 2H), 0,05 -0,20 (m, 2H).

Una mezcla de N-ciclopropilnortebaina (R-25) (4,4 g) y acrilato de etilo (25 mL) se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-20% MeOH/DCM) seguido de múltiples re-cristalizaciones para proporcionar 1,84 g de cicloadducto R-26.

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,61 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 6,50 (m, J = 8,22 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,04 -4,28 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,01 -3,16 (m, 2H), 2,78 -2,91 (m, 1H), 2,59 -2,76 (m, 1H), 2,27 -2,49 (m, 4H), 1,88 -2,06 (m, 1H), 1,73 -1,88 (m, 1H), 1,47 (dd, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,74 -0,89 (m, 1H), 0,43 -0,57 (m, 2H), 0,12 (m, 2H).

Una disolución del cicloadducto R-26 (1,38 g, 3,056 mmol, 1 eq.) en cloroformo (50 mL) y BBr<sub>3</sub> (3,82 g, 15,28 mmol, 5 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó etanol (10 mL) a la mezcla de reacción seguido de cloroformo (50 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 30 min. A temperatura ambiente agua (50 mL) se agregó y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo, después de la eliminación del solvente, se recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo-hexano para proporcionar 950 mg del diol. El licor madre se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-20% MeOH/DCM) para proporcionar 110 mg más del diol R-27 (Rendimiento combinado 1,06 g).

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,10 -4,23 (m, 3H), 4,01 -4,11 (m, 1H), 3,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,15 -3,29 (m,

1H), 3,08 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,59 -2,78 (m, 2H), 2,21 -2,46 (m, 4H), 1,92 -2,08 (m, 1H), 1,77 -1,91 (m, 1H), 1,32 -1,47 (m, 1H), 1,18 -1,31 (m, 3H), 0,75 -0,94 (m, 1H), 0,43 -0,58 (m, 2H), 0,13 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

5 Una mezcla de diol R-27 (1,05g, 2,47 mmol, 1 eq.) y carbonato de potasio (3,4 g, 24,7 mmol, 10 eq.) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó yoduro de metilo (1,2 mL, 19,76 mmol, 4 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Espectro de masa indicó la formación de producto mono y dimetilado. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Acetato de etilo (30 mL) y se agregaron disolución de cloruro de amonio (1M, 30 mL). Las fases se separaron, se lavaron con disolución de cloruro de amonio (1M, 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10-20% MeOH/ DCM) lo que proporcionó 1,0 g (88%) del metil éter R-28.

15 <sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,61 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,17 Hz, 2H) 3,87 (s, 3H), 3,44-3,56 (m, 2H), 2,69-2,72 (m, 2H), 2,33 -2,43 (m, 4H), 1,94-2,00 (m, 1H), 1,82 -1,86 (m, 1H), 1,30 -1,45 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,17 Hz, 2H), 0,62 -0,84 (m, 1H), 0,37 -0,52 (m, 2H), 0,02 -0,19 (m, 2H).

20 El metil éter R-28 (1 g) se hidrogenó en presencia de 10% Pd/C (50% húmedo) en etanol utilizando un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se filtró a través Celite y el Celite se lavó con etanol. El solvente se evaporó y se utilizó R-29 en bruto como tal en la etapa siguiente.

25 <sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,82 -3,10 (m, 3H), 2,51 -2,70 (m, 2H), 2,18 -2,42 (m, 4H), 1,87 -2,17 (m, 2H), 1,56 -1,77 (m, 2H), 1,28 -1,42 (m, 5H), 0,55 -0,70 (m, 2H), 0,36 -0,53 (m, 2H), 0,03 -0,19 (m, 2H).

30 A una disolución enfriada con hielo del éster saturado R-29 (920 mg, 2,09 mmol, 1 eq.) en THF (100 mL) se agregó una disolución 1M de LAH en THF (10. 47 mL, 10. 48 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de hielo durante 1 hora y posteriormente se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se agregó disolución de cloruro de amonio saturado (100 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con disolución de cloruro de amonio saturado, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-20% MeOH/ DCM) para proporcionar 620 mg, 74% de la diol R-10.

35 <sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58-3,46 (m, 2H), 2,82 -3,10 (m, 3H), 2,62-2,64 (m, 1H), 2,18 -2,42 (m, 4H), 1,87 -2,17 (m, 2H), 1,56 -1,77 (m, 2H), 1,28 -1,42 (m, 1H), 0,957-0,93 (m, 1H), 0,55 -0,70 (m, 2H), 0,36 -0,53 (m, 2H), 0,03 -0,19 (m, 2H).

40 A una disolución del diol R-10 (56 mg, 0,141 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) a 0 ° C se agregó disolución 1M de LiHMDS (1,8 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó bromuro de bencilo (1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron acetato de etilo (20 mL) y disolución de cloruro de amonio (1M, 10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-20% MeOH/ DCM) para proporcionar 49 mg del compuesto del título como la base libre. Esta base libre se trató con HCl 1M en éter y se trituró en éter-diclorometano para proporcionar 27 mg de Compuesto 93.

45 <sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,80 (m, 1H), 7,19 -7,40 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,78 (m, 5H), 3,48 -3,64 (m, 1H), 3,29 -3,44 (m, 2H), 3,07 -3,23 (m, 1H), 2,66 -3,01 (m, 4H), 2,05 -2,33 (m, 1H), 1,90 -2,07 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,30 -1,63 (m, 2H), 1,17 -1,32 (m, 1H), 0,94 -1,14 (m, 2H), 0,46 -0,76 (m, 4H), 0,29 -0,44 (m, 1H).

LC/MS, m/z = 488 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 487).

55 A una disolución de Compuesto 93 (21 mg, 0,043 mmol, 1 eq.) en DMSO (2 mL) a temperatura ambiente se agregó NaH (17,3 mg, 0,43 mmol, 10 eq.) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se agregó PEG<sub>3</sub>-Ms y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se concentró. El bruto que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa cromatografía en columna de fase inversa (C18, 0-90% acetonitrilo/agua con TFA 0,1%). Las fracciones se liofilizaron para obtener 9 mg de Compuesto 53 como un aceite marrón claro.

60 <sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,09 -8,51 (br.s., 1H), 7,34 (s, 5H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,50 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 -3,74 (m, 2H), 3,26 -3,45 (m, 15H), 3,21 (s, 3H), 2,69 -2,99 (m, 4H), 2,14 -2,32 (m, 1H), 1,79 -1,96 (m, 1H), 1,36 -1,63 (m, 1H), 0,95 -1,34 (m, 6H), 0,53 -0,73 (m, 3H), 0,30 -0,52 (m, 2H).



LC/MS,  $m/z = 634 [M + H]^+$  (Calc: 633).

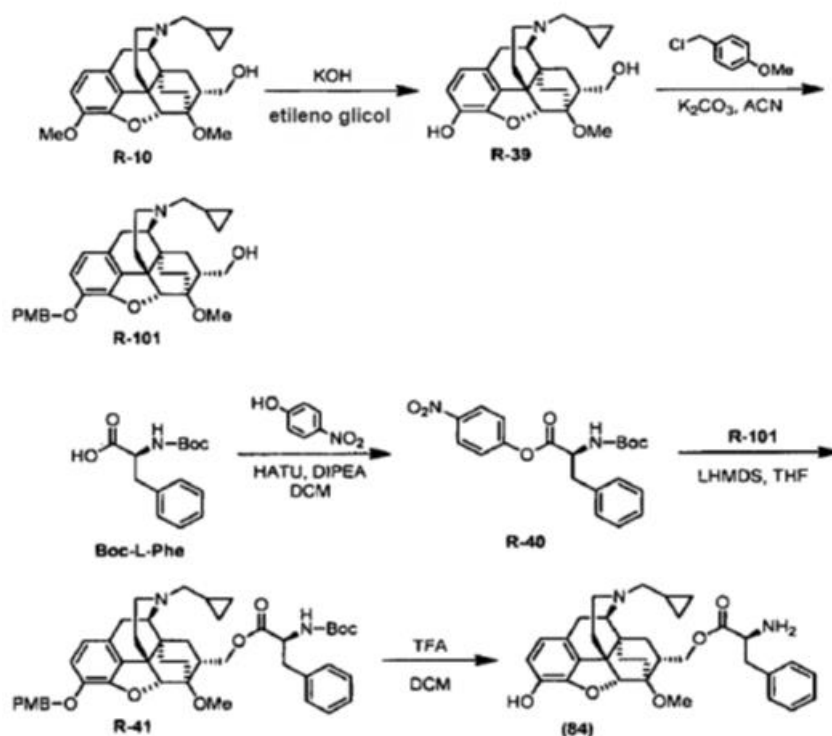
De manera similar, se preparó ((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 52) mediante la utilización de PEG<sub>5</sub>-Ms en lugar de PEG<sub>3</sub>-Ms. El Compuesto 52 se obtuvo como la sal TFA mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, 0-90% acetonitrilo/agua con TFA 0,1%).

<sup>1</sup>H RMN:  $\delta_H$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,25 (br.s, 1H), 7,23 -7,48 (m, 5H), 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,35 -4,63 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61 -3,77 (m, 2H), 3,32 -3,46 (m, 25H), 3,22 (s, 3H), 2,68 -3,01 (m, 4H), 2,14 -2,30 (m, 1H), 1,76 -1,93 (m, 1H), 1,35 -1,61 (m, 1H), 1,01 -1,36 (m, 4H), 0,55 -0,83 (m, 3H), 0,33 -0,51 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 722 [M + H]^+$  (Calc: 721).

### Ejemplo 20

(*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1, 2-amino-3-fenilpropanoato de 2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 84); 2-amino-3-metilpentanoato de (*2S*,3*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 85); 2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 86); 2-amino-3-fenilpropanoato de (*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 49); 2-amino-4-metilpentanoato de (*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 82); 2,5-diamino-5-oxopentanoato de (*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 83); 2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 77); 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 78); 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 79); y 2-amino-3-metilpentanoato de (*2S*,3*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 80)



Se suspendieron R-39 (0,415 g, 1,04 mmol, 1 eq.) (que se preparó de manera análoga a partir de R-10 y KOH en etileno glicol como se describe en WO 2010/014229) y carbonato de potasio (1,02 g, 3,03 mmol, 3 eq.) en ACN (10 mL) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,141 mL, 1,04 mmol, 1 eq.) se agregó por goteo la suspensión a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 319 mg de R-101 como una espuma.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,29 -7,41 (m, 2H), 6,81 -6,93 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,85 -4,02 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 4H), 2,79 -3,08 (m, 3H), 2,56 -2,72 (m, 1H), 2,15 -2,42 (m, 3H), 2,00 -2,14 (m, 2H), 1,42 -1,79 (m, 3H), 0,88 -1,09 (m, 1H), 0,64 -0,83 (m, 2H), 0,36 -0,57 (m, 2H), 0,03 -0,15 (m, 2H).

A una mezcla de Boc-L-fenilalanina (1,33 g, 5 mmol), p-nitrofenol (PNP) (838 mg, 6 mmol) y DIPEA (1,75 ml, 10 mmol) en anhidro DCM (10 mL) se agregó HATU (2,28 g, 6 mmol) en una porción bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después del proceso acuoso el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-20% EtOAc/hexanos) para proporcionar Boc-L-fenilalanina-PNP éster (R-40). A una mezcla enfriada en hielo de R-101 (54 mg, 0,1 mmol) y R-40 (77 mg, 0,2 mmol) en THF anhidro (2 mL) se agregó LiHMDS (0,15 mL de disolución 1M en THF, 0,15 mmol) por goteo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar R-41.

A una disolución enfriada en hielo de R-41 (34 mg, 0,045 mmol) en anhidro DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Todos los extractos volátiles se eliminaron y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) para proporcionar Compuesto 84 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9,35 (br. s., 1H), 8,72 (br. s., 1H), 8,58 (br. s., 3H), 7,37 -7,21 (m, 5H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 4,3 y 10,8 Hz, 1H), 4,30 -4,18 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 8,2 y 10,7 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,41 -3,21 (m, 6H), 3,20 -2,93 (m, 3H), 2,92 -2,74 (m, 2H), 2,72 -2,62 (m, 1H), 2,36 -2,14 (m, 2H), 1,91 -1,82 (m, 1H), 1,32-0,99 (m, 5H), 0,80 -0,56 (m, 3H), 0,52 -0,34 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z$  = 545  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 544).

De manera similar, se preparó 2-amino-3-metilpentanoato de (2S,3S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 85) a partir de R-101 utilizando Boc-L-isoleucina en lugar de Boc-L-fenilalanina. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 85 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9,36 (br. s., 1H), 8,68 (br. s., 1H), 8,44 (br. s., 3H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 10,7, 4,1 Hz, 1H), 4,22 -4,05 (m, 1H), 3,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,38 -3,19 (m, 6H), 3,01 -2,70 (m, 4H), 2,36 -2,14 (m, 1H), 2,03 -1,80 (m, 2H), 1,55 -1,14 (m, 6H), 0,98 -1,13 (m, 1H), 0,98 -0,84 (m, 6H), 0,78 -0,32 (m, 5H).

LC/MS,  $m/z$  = 511  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 510).

De manera similar, 2-aminopropanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 86) se preparó a partir de R-101 utilizando Boc-L-alanina en lugar de Boc-L-fenilalanina. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 86 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9,33 (bs, 1H), 8,59 (bs, 1H), 8,36 (bs, 3H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,34 (dd,  $J_1 = 10,71$  Hz,  $J_2 = 3,84$  Hz, 1H), 4,05-4,23 (m, 2H), 3,85 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 3,20-3,44 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,69-2,90 (m, 3H), 2,15-2,40 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,14-1,49 (m, 5H), 1,42 (d, J = 7,14 Hz, 3H), 0,98-1,10 (m, 1H), 0,53-0,73 (m, 3H), 0,35-0,47 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z$  = 469  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 468).

De manera similar, 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 49) se preparó a partir de R-10 en lugar de R-101. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 49 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,69 (bs, 1H), 8,54 (bs, 3H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,34 (dd, J<sub>1</sub> = 10,74 Hz, J<sub>2</sub> = 4,11 Hz, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,94-3,18 (m, 3H), 2,75-2,92 (m, 2H), 2,58-2,74 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,0-1,36 (m, 5H), 0,55-0,78 (m, 3H), 0,35-0,5 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 559 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 558).

De manera similar, 2-amino-4-metilpentanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 82) se preparó a partir de R-10 en lugar de R-101 y utilizando Boc-L-leucina en lugar de Boc-L-fenilalanina. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 82 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,69 (bs, 1H), 8,45 (bs, 3H), 6,89 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J<sub>1</sub> = 10,41 Hz, J<sub>2</sub> = 3,87 Hz, 1H), 4,11 (dd, J<sub>1</sub> = 8,52 Hz, J<sub>2</sub> = 2,19 Hz, 1H), 3,93-4,05 (m 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15-3,52 (m, 6H), 2,75-3,00 (m, 4H), 2,19-2,35 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,57-1,80 (m, 3H), 1,25-1,48 (m, 3H), 1,0-1,25 (m, 2H), 0,91 (d, J = 2,49 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 2,49 Hz, 3H), 0,32-0,75 (m, 5H).

LC/MS, m/z = 525 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 524).

De manera similar, se preparó 2,5-diamino-5-oxopentanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 83) a partir de R-10 en lugar de R-101 y utilizando Boc-L-glutamina en lugar de Boc-L-fenilalanina. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 83 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,60 (bs, 1H), 8,47 (bs, 3H), 7,42 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J<sub>1</sub> = 10,98 Hz, J<sub>2</sub> = 1,47 Hz, 1H), 4,05-4,17 (m, 2H), 3,87 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 6H), 2,94-3,08 (m 1H), 2,68-2,92 (m, 3H), 2,15-2,37 (m, 3H), 1,85-2,12 (m, 3H), 1,12-1,52 (m, 5H), 0,98-1,10 (m, 1H), 0,55-0,72 (m, 3H), 0,35-0,48 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 540 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 539).

De manera similar, 2-aminopropanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 77) se preparó a partir de R-10 en lugar de R-101 y utilizando Boc-L-alanina en lugar de Boc-L-fenilalanina.

Purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 77 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,73 (bs, 1H), 8,38 (bs, 3H), 6,90 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,06-4,21 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,87 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,74-2,91 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 3H), 1,42 (d, J = 7,14 Hz, 3H), 1,12-1,28 (m, 2H), 1,0-1,11(m, 1H), 0,55-0,72 (m, 3H), 0,34-0,48 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 483 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 482).

De manera similar, (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo 2-amino-3-hidroxiopropanoato (Compuesto 78) se preparó a partir de R-10 utilizando Boc-O-bencil-L-serina en lugar de Boc-L-fenilalanina. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 78 sal TFA como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,69 (bs, 1H), 8,43 (bs, 3H), 6,90 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 5,65 (bs, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,39 (dd, J<sub>1</sub> = 10,78 Hz, J<sub>2</sub> = 4,14 Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 6H), 3,20-3,45 (m, 6H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,70-2,92 (m, 3H), 2,18-2,32 (m, 1H), 1,92 (d, J = 13,47 Hz, 1H), 1,28-1,51 (m, 3H), 1,0-1,22 (m, 2H), 0,55-0,75 (m, 3H), 0,35-0,5 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 499 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 498).

De manera similar, 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 79) se preparó a partir de R-10 utilizando Boc-L-valina en lugar de Boc-L-fenilalanina. Purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 79 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,61 (bs, 1H), 8,39 (bs, 3H), 6,89 (d,  $J = 7,95$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 7,95$  Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,38 (dd,  $J_1 = 10,71$  Hz,  $J_2 = 4,11$  Hz, 1H), 4,17 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 3,87-3,92 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,47 (m, 6H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 2,10-2,32 (m, 2H), 1,91 (d,  $J = 13,47$  Hz, 1H), 1,28-1,47 (m, 3H), 1,12-1,24 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H), 1,0 (d,  $J = 6,87$  Hz, 3H), 0,98 (d,  $J = 6,87$  Hz, 3H), 0,52-0,75 (m, 3H), 0,35-0,5 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 511$  [M + H] $^+$  (Calc: 510).

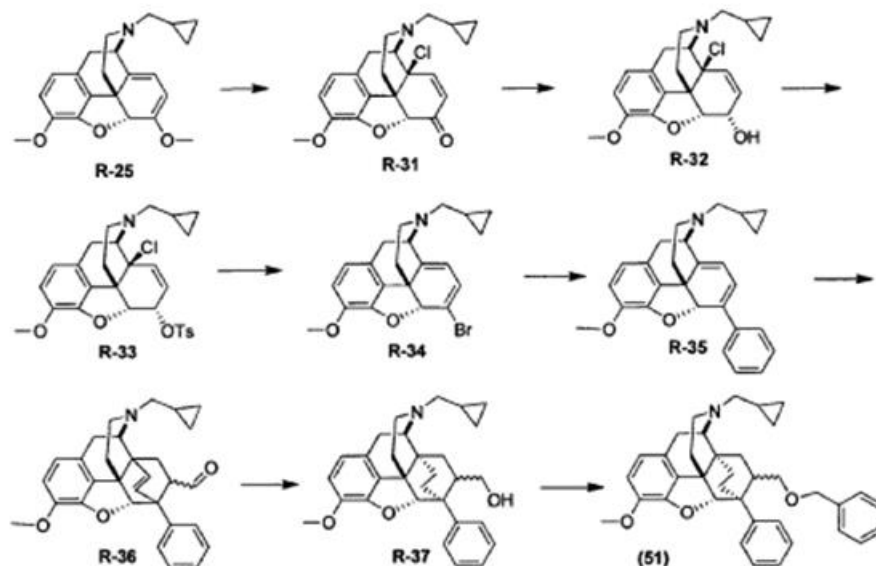
De manera similar, 2-amino-3-metilpentanoato de (2S,3S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 80) se preparó a partir de R-10 utilizando Boc-L-isoleucina en lugar de Boc-L-fenilalanina. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 80 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,63 (bs, 1H), 8,41 (bs, 3H), 6,89 (d,  $J = 7,95$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 7,95$  Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,39 (dd,  $J_1 = 10,71$  Hz,  $J_2 = 4,11$  Hz, 1H), 4,13 (t,  $J = 9,63$  Hz, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 3,89 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39-3,56 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 5H), 2,75-2,95 (m, 4H), 2,18-2,34 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 2H), 1,27-1,50 (m, 5H), 1,13-1,24 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H), 0,88-0,96 (m, 7H), 0,63-0,75 (m, 2H), 0,53-0,62 (m, 1H), 0,34-0,5 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 525$  [M + H] $^+$  (Calc: 524).

### Ejemplo 21

(4R,4aS,6S,7S,7aS,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-fenil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 51); N-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Compuesto 62); N-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida (Compuesto 72); N-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)benzamida (Compuesto 74); y 1-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-3-metilurea (Compuesto 91)



Se suspendió R-25, [Ejemplo 20] (2,3 g, 6,6 mmol, 1 eq.) en una mezcla de acetona y agua (21 mL, 2:1). A esto se agregó una disolución de N-clorosuccinimida (915 mg, 6,88 mmol, 1,05 eq.) en una mezcla de acetona y agua (42 mL, 2:1) y se agitó durante 15 minutos. Después de lo cual, se agregó 100 mL de agua y la suspensión se mantuvo en hielo durante 1 hr. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (2 X 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y El bruto R-31 (1,14 g, 47%) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,03 -3,22 (m, 1H), 2,55 -2,90 (m, 3H), 2,20 -2,53 (m, 3H), 1,65 -1,83 (m, 1H), 0,81 -1,01 (m, 1H), 0,47 -0,67 (m, 2H), 0,08 -0,22 (m, 2H).

5 Se preparó una disolución de R-31 (1,14 g, 3,07 mmol, 1 eq.) en metanol (10 mL). Se agregó borohidruro de sodio (290 mg, 7,6 mmol, 2,5 eq.) disuelto en agua (1,7 mL) y se agitó durante 10-15 minutos. Se agregó agua (10 mL) y se continuó agitando durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, (2 X 50 mL) se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó para proporcionar 1,05 g (92%) de R-32. No se intentó purificación en este producto en bruto se usó para la siguiente etapa.

10  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,66-6,72 (d, 1H), 6,46 -6,61 (d, 1H), 5,79 -5,95 (m, 1H), 5,63 -5,75 (m, 1H), 4,88 (dd, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 4,56 -4,71 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,90 -3,01 (m, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,56 -2,70 (m, 3H), 2,22 -2,51 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 0,77 -0,97 (m, 1H), 0,44 -0,64 (m, 2H), 0,05 -0,23 (m, 2H).

15 A una disolución de R-32 (1,05 g, 2,8 mmol, 1 eq.) en piridina (5 mL) a temperatura de hielo se agregó una disolución de cloruro de tosilo (644 mg, 3,37 mmol, 1,2 eq.) en piridina (2 mL) y la mezcla se mantuvo en hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se mantuvo en un refrigerador durante 40 h. La mezcla de reacción se agregó a una disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y se extrajo con cloroformo (2 X 100 mL). Los extractos de cloroformo se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para proporcionar 1,44 g de R-33 en rendimiento cuantitativo.

20  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,61 (dd, 1H), 7,84 -7,97 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,62 -5,86 (m, 2H), 5,29-5,40 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,66 -2,87 (m, 1H), 2,47 -2,66 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14-2,39 (m, 3H), 1,62 -1,83 (m, 1H), 0,71 -0,98 (m, 1H), 0,36 -0,69 (m, 2H), 0,07 -0,23 (m, 2H).

30 Una mezcla de R-33 (1,41 g, 2,68 mmol, 1 eq.), bromuro de litio (1,163 g, 13,4 mmol, 5 eq.) y DMF (25 mL) se calentó hasta 100 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y el pH se ajustó a 8 utilizando amonio hidróxido (28%, -1,5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (2 X 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando diclorometano y metanol para proporcionar 770 mg (72%) de R-34 que se contaminó con una pequeña cantidad de DMF.

35  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,65 -6,74 (m, 2H), 6,45 -6,62 (m, 2H), 6,32 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,26 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 22,0 Hz, 3H), 2,61 -2,83 (m, 2H), 2,47 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,13 -2,32 (m, 1H), 1,60 -1,81 (m, 2H), 0,81 -0,98 (m, 1H), 0,46 -0,65 (m, 2H), 0,09 -0,22 (m, 2H).

40 Una mezcla de R-34 (390 mg, 0,98 mmol, 1 eq.), ácido fenil borónico (119 mg, 0,98 mmol, 1 eq.), hidróxido octahidrato de bario (308 mg, 0,98 mmol, 1 eq.), agua (2,5 mL), y dioxano (10 mL) se desgasificó durante 10 minutos. El catalizador  $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$  (34 mg, 0,05 eq.) se agregó y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El solvente se evaporó y el producto un bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 340 mg (80%) de R-35, contaminado con una pequeña cantidad de  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_3$ .

45  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,63 (m, 5H), 6,53 -6,71 (m, 2H), 6,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,79 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,31 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,69 -3,02 (m, 4H), 2,51 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,20 -2,37 (m, 1H), 1,79 -1,89 (m, 1H), 0,83 -1,03 (m, 1H), 0,50 -0,61 (m, 2H), 0,08 -0,25 (m, 2H).

50 Una suspensión de R-35 (340 mg) en acroleína (10 ml) se calentó a reflujo temperatura (55-60) °C durante la noche. Se evaporó la acroleína sobrante y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando diclorometano-metanol para proporcionar 447 mg de R-36 impuro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,3 (m, 5H), 6,49 -6,68 (m, 2H), 6,16 -6,27 (m, 1H), 5,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,98 -3,15 (m, 3H), 2,68 -2,85 (m, 2H), 2,35 -2,57 (m, 3H), 2,02 -2,16 (m, 5H), 0,76 -0,98 (m, 1H), 0,41 -0,64 (m, 2H), 0,15 (d, J = 5,0 Hz, 2H)

60 Una mezcla de compuesto R-36 (440 mg) y 10% Pd/C (100 mg, 50% húmedo) en una mezcla de etanol y THF (1:1, 10 ml) se agitó bajo  $\text{H}_2$  (1 atm.) durante la noche. La MS indicó la reducción del enlace doble y la reducción parcial del aldehído. La mezcla de reacción se filtró a través Celite y el Celite se lavó con ~20 mL de etanol y THF (1: 1).  $\text{NaBH}_4$ ; (92 mg, 2,5 eq.) se agregó (¡cuidadosamente!) a este filtrado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó 15 mL de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  25% (¡lentamente!) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice múltiples veces utilizando DCM-MeOH para proporcionar 380 mg de alcohol R-37 levemente impuro.

65

<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,53 (m, 5H), 6,63 -6,75 (m, 1H), 6,51 -6,62 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,70 -3,73 (s, 1H), 3,57 -3,66 (m, 2H), 3,22 -3,43 (m, 3), 2,58 -2,77 (m, 3H), 2,39 -2,54 (m, 1H), 2,20 -2,37 (m, 1H), 1,56 -1,76 (m, 3H), 1,25 -1,47 (m, 1H), 1,04 -1,21 (m, 1H), 0,74 -1,03 (m, 2H), 0,46 -0,62 (m, 2H), 0,11 -0,32 (m, 2H)

5 Se agregó hidruro de sodio (0,109 g, 10 eq.) a una disolución enfriada con hielo de R-37 (0,125 g, 1 eq.) en DMF (anhidro, 5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó bromuro de bencilo (0,133 mL, 4 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con hielo-agua fría y se extrajo con cloroformo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de diclorometano en metanol (0-100%) para obtener Compuesto 51 (0,099 g, 66% de rendimiento). La base libre se convirtió en su sal HCl mediante el tratamiento a diclorometano disolución de la base libre con HCl 1M en éter.

15 <sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,79 (br.s, 1H), 7,16 -7,41 (m, 10), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,30 -3,46 (m, 3H), 3,15 -3,29 (m, 3H), 2,80 -3,09 (m, 5H), 1,80 -2,02 (m, 2H), 1,46 -1,59 (m, 1H), 1,18 -1,44 (m, 2H), 0,58 -0,78 (m, 3H), 0,47 -0,58 (m, 1H), 0,32 -0,45 (m, 1H).

LC/MS, m/z = 548 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 547).

20 De manera similar, se preparó N-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Compuesto 62) a partir de R-10 utilizando bromuro de 4-bromobencilo, seguido de conversión de la bromuro de arilo a la anilina y subsecuente reacción de la anilina con 5 eq. de metano cloruro de sulfonilo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) proporcionó Compuesto 62 como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (br.s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 -3,81 (m, 1H), 3,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 9H), 2,93 -3,07 (m, 3H), 2,66 (dd, J = 11,8, 5,0 Hz, 1H), 2,20 -2,37 (m, 5H), 1,63 -1,72 (m, 1H), 1,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 1,31 -1,52 (m, 3H), 0,99 -1,21 (m, 1H), 0,68 -0,86 (m, 2H), 0,34 -0,53 (m, 2H), 0,03 -0,16 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 673 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 672).

35 De manera similar, se preparó N-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida (Compuesto 72) a partir de R-101 utilizando bromuro de 3-bromobencilo, seguido de la conversión del bromuro de arilo a la anilina, subsecuente reacción de la anilina con cloruro de acetilo y escisión final del grupo p-metoxibencilo mediante TFA. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) seguido de la formación de sal HCl proporcionó Compuesto 72 sal HCl como un sólido blanco.

40 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10,03 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,67 (bs, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,41 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,48 (t, J = 12,36 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,61 (dd, J<sub>1</sub> = 9,06 Hz, J<sub>2</sub> = 3,57 Hz, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,28-3,41 (m, 2H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,70-3,02 (m, 4H), 2,18-2,42 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,56 (dd, J<sub>1</sub> = 14,01 Hz, J<sub>2</sub> = 5,49 Hz, 1H), 1,02-1,46 (m, 4H), 0,58-0,74 (m, 3H), 0,47-0,58 (m, 1H), 0,32-0,42 (m, 1H).  
LC/MS, m/z = 545 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 544).

50 De manera similar, se preparó N-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)benzamida (Compuesto 74) a partir de C utilizando bromuro de 3-bromobencilo, seguido de la conversión del bromuro de arilo a la anilina, subsecuente reacción de la anilina con cloruro de benzoilo y escisión final del grupo p-metoxibencilo mediante TFA. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) seguido de la formación de sal HCl proporcionó Compuesto 74 sal HCl como un sólido blanco.

55 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10,30 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,61 (bs, 1H), 7,91-7,97 (m, 3H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,54 (dd, J<sub>1</sub> = 9,06 Hz, J<sub>2</sub> = 3,57 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 3,64 (dd, J<sub>1</sub> = 9,06 Hz, J<sub>2</sub> = 3,57 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 9,06 Hz, 1H), 3,13-3,42 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,70-3,00 (m, 4H), 2,18-2,47 (m, 3H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,58 (dd, J<sub>1</sub> = 13,44 Hz, J<sub>2</sub> = 4,95 Hz, 1H), 0,95-1,46 (m, 4H), 0,42-0,71 (m, 3H), 0,29-0,40 (m, 1H).

60 LC/MS, m/z = 607 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 606).

65 De manera similar, se preparó 1-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-3-metilurea (Compuesto 91) a partir de R-101 utilizando bromuro de 3-bromobencilo, seguido de la conversión del bromuro de arilo a la anilina, subsecuente reacción de la anilina con metil isocianato y escisión final del grupo p-metoxibencilo

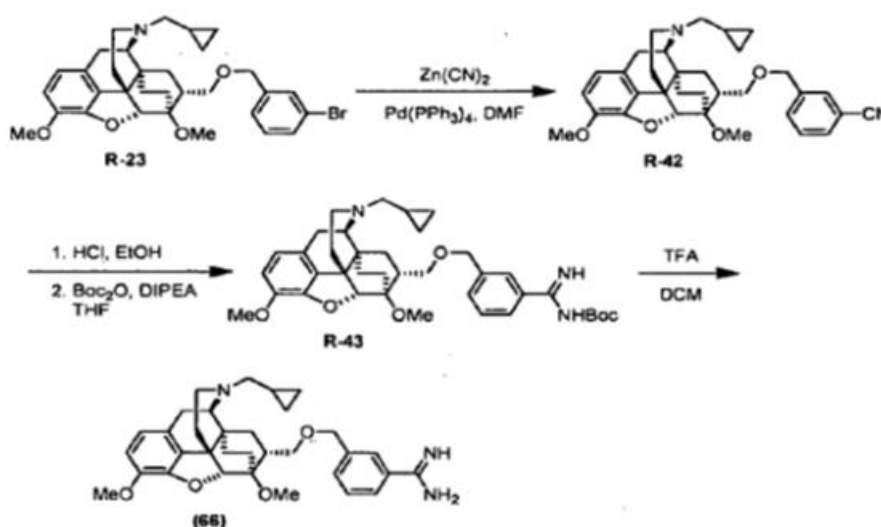
mediante TFA. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) seguido de la formación de sal HCl proporcionó Compuesto 91 sal HCl como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (bd, J = 7,98 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,44 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,13 (q, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,45 (dd, 2H), 3,89 (d, J = 6,87 Hz, 1H), 3,61 (dd, J<sub>1</sub> = 8,79 Hz, J<sub>2</sub> = 3,30 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 8,79 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,14-3,28 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 2,62 (d, J = 4,68 Hz, 3H), 2,18-2,44 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,56 (dd, J<sub>1</sub> = 13,47 Hz, J<sub>2</sub> = 6,06 Hz, 1H), 1,02-1,44 (m, 4H), 0,56-0,72 (m, 3H), 0,44-0,54 (m, 1H), 0,32-0,42 (m, 1H).

LC/MS, m/z = 560 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 559).

### Ejemplo 22

3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)bencimidamida (Compuesto 66)



Una disolución de R-23 (101 mg, 0,174 mmol, 1 eq.), se calentó cianuro de zinc (60 mg, 0,512 mmol, 3 eq.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg.) en DMF (4 mL) a 120 °C durante 40 h bajo argón. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-30% EtOAc /DCM) proporcionó 91 mg de R-42.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,67 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,45(t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,06-2,94 (m, 3H), 2,66 (dd, J = 11,8 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,36-2,12(m, 5H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,52-1,33 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,86-0,68 (m, 2H); 0,53-0,42(m, 2H); 0,12-0,07 (m, 2H).

A una disolución de R-42 (91 mg, 0,173 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se agregó LHMDS (0,35 mL, 1M en THF, 2 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se agregó cloruro de hidrógeno (2 mL, 2,5 M en EtOH). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante la noche. Después de filtrado, el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre DCM e hidróxido de amonio conc. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la concentración, se aisló 46 mg de Compuesto 66 en bruto. A una disolución de Compuesto 66 en bruto (26 mg, 0,048 mmol) y DIPEA (0,1 mL) en THF (5 mL) se agregó Boc-anhídrido (20 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la concentración, el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-3% MeOH/DCM) proporcionó 20 mg de R-43.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,64-4,49 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,03-2,92 (m, 3H), 2,64 (dd, J = 12,1 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,36-1,98 (m, 6H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,48-1,32 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,89-0,65 (m, 2H); 0,50-0,42(m, 2H); 0,12-0,04 (m, 2H).

A una disolución de R-43 (20 mg) en DCM (10 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se trituró con DCM/hexanos (1 :3). El sólido se recogió en ACN se diluyó con agua. La disolución se liofilizó durante la noche y proporcionó 15 mg de Compuesto 66 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9,33 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 8,46 (bs, 1H), 7,77-7,55(m, 4H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,64-4,56 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 9,1Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,53 (t, J =9,3 Hz, 1H), 3,41-3,25 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,01-2,69 (m, 4H), 2,32-2,16 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,48-0,98(m, 5H), 0,72-0,55 (m, 2H); 0,49-0,34 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z$  = 544  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 543).

### Ejemplo 23

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-9-(2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 70)



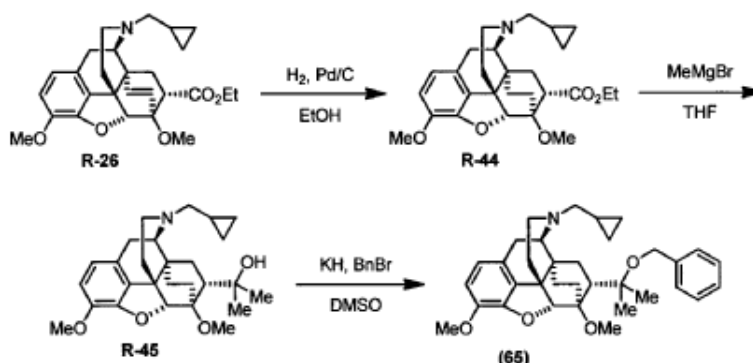
Una mezcla de Compuesto 69 (100 mg, 0,2 mmol),  $\text{NaN}_3$  (280 mg, 4,0 mmol) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (226 mg, 4,0 mmol) en DMF (anhidro, 3 mL) se calentó a 90°C en un reactor de microondas durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) seguido de la formación de sal HCl para proporcionar Compuesto 70 sal HCl como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,79 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 7,26-7,39 (m, 5H), 6,93 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,87 (bs, 1H), 3,62 (dd,  $J_1$  = 9,36 Hz,  $J_2$  = 4,14 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 9,06 Hz, 1H), 3,10-3,45 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,67-3,02 (m, 4H), 2,25-2,45 (m, 2H), 1,85-1,98 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,23-1,41 (m, 2H), 1,0-1,18 (m, 2H), 0,54-0,72 (m, 3H), 0,42-0,52 (m, 1H), 0,30-0,41 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z$  = 540  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 539).

### Ejemplo 24

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(2-(benciloxi)propan-2-il)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 65)



Una disolución de R-26 (1,02 g, 2,26 mmol) en EtOH (50 mL) se purgó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Se agregó paladio sobre carbono (10%, 200 mg) y la suspensión resultante se evacuó y se lavó con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se evacuó y se lavó con nitrógeno y se filtró a través Celite®. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 877 mg de R-44.



<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,06-2,83 (m, 4H), 2,62 (dd, J = 5,3 y 11,5 Hz, 1H), 2,36-2,21 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 3H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,77-0,71 (m 2H), 0,48-0,46 (m, 2H), 0,09-0,07 (m, 2H).

5 Una disolución de R-44 (380 mg, 0,309 mmol) en THF (10 mL) se agitó a 0 °C. Se agregó por goteo una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (1,4 mL, 4,19 mol, 5 eq.) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 × 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 186 mg de R-45.

15 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 3H), 2,08-1,62 (m, 5H), 1,37 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,84-0,73 (m, 2H), 0,51-0,43 (m, 2H), 0,12-0,08 (m, 2H).

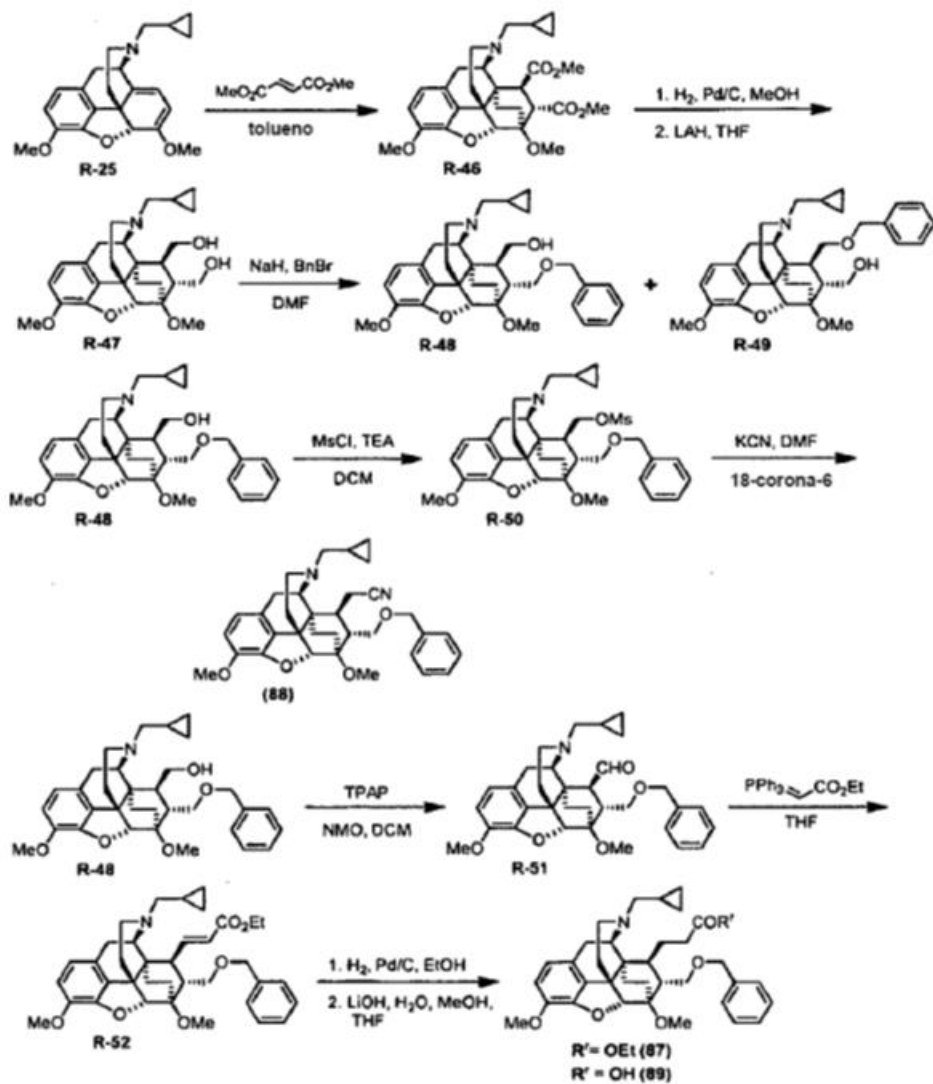
20 Se agregó hidruro de potasio (30% suspensión en aceite mineral, 701 mg, 5,26 mmol, 10 eq.) a una disolución agitada de R-45 (231 mg, 0,526 mmol) en anhidro DMSO (10 mL) a 5 °C. La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min y bromuro de bencilo (719 mg, 4,2 mmol, 8 eq.) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La reacción se inactivó mediante la adición de hielo-agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) seguido de la formación de sal HCl proporcionó Compuesto 65 sal HCl como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,37-7,24 (m, 5H), 6,68 (d, J = 8,2 HZ, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 HZ, 1H), 4,55-4,41 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,03 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 4,7 y 11,6 Hz, 1H), 2,41-2,21 (m, 4H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 7H), 1,15-1,03 (m, 1H), 0,87-0,76 (m, 1H), 0,71-0,62 (m, 1H), 0,53-0,46 (m, 2H), 0,12-0,09 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 530 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 529).

### Ejemplo 25

35 2-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)acetónitrilo (Compuesto 88); 3-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)propanoato de etilo (Compuesto 87); ácido 3-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*c*]isoquinolin-5-il)propanoico (Compuesto 89); y 3-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-5-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)propanoato de etilo (Compuesto 92)



Una mezcla de R-25 (3,5 g, 10,0 mmol), fumarato de dimetilo (7,2 g, 50,0 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La disolución transparente resultante se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/DCM) para proporcionar 3,1 g de R-46.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,00 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,81 (s., 3H), 3,80 (s., 3H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,11 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 3H), 2,24 (dd, J = 12,7, 7,1 Hz, 1H), 1,74 (m, 1H); 0,8 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).

Una disolución de R-46 (3,05 g, 6,2 mmol) en MeOH (40 mL) se purgó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Se agregó paladio sobre carbono (10%, 20 mg) y la suspensión resultante se evacuó y se lavó con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno a 40 psi en un aparato Parr durante la noche. La mezcla se evacuó y se lavó con nitrógeno, y se filtró a través Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se recogió en tolueno y se evaporó. El material en bruto se disolvió en THF (30 mL, anhidro), se enfrió a una temperatura de baño de hielo y se agregó por goteo LAH (24,8 mL, disolución 1M en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (2h). La mezcla se inactivó con disolución 25% acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con cloroformo, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar 2,6 g de R-47 bruto como una espuma incolora. Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,00-3,80 (m, 3H), 3,87 (s., 3H), 3,71-3,50 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,01 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,43-16 (m, 5H), 1,66-1,41 (m, 6H), 1,17 (m, 1H), 0,89-0,69 (m, 2H); 0,51 (m, 2H), 0,09 (m, 2H).

Se agregó hidruro de sodio (0,75 g, 18,7 mmol) a una disolución enfriada a hielo de R-47 (2,1 g, 4,7 mmol) en THF (anhidro, 100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura de baño de hielo y una disolución de bromuro de bencilo (0,5 mL, 4,2 mmol) en THF (20 mL) se agregó por goteo durante 30 min. La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con cloroformo, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 0,42 g de R-48 y 0,30 g de R-49 como aceites incoloros que, al reposar se tornaron sólido blancos

#### R-48

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,44-7,26 (m, 5H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,9, 5,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (d, J = 12,1, 6,6 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,99 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 2,43-2,15 (m, 5H), 1,72-1,21 (m, 4H), 0,87 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).

#### R-49

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,37-7,21 (m, 5H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,52 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 8,0, 3,3 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 4H), 3,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,62-1,20 (m, 4H), 0,61 (m, 2H), 0,33 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (59  $\mu\text{L}$ , 0,76 mmol) a una disolución enfriada con hielo de R-48 (203 mg, 0,38 mmol) y TEA (160 1,14 mmol) en DCM (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a temperatura de baño de hielo y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró para proporcionar 286 mg de R-50 como una goma amarilla pálido. Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,44-7,25 (m, 5H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (d, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,6, 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 9,3, 3,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32-3,19 (m, 2H), 2,99 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,34-2,1,18 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 1,52-1,24 (m, 5H), 0,69 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).

Se agregó cianuro de potasio (220 mg, 4,0 mmol) una disolución de R-50 (266 mg, 0,44 mmol) y 18-corona-6 (52 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 90°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 36 mg de Compuesto 88 como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,42-7,26 (m, 5H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,88 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 4,63 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,99 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H), 2,65 (dd,  $J = 16,7, 5,5$  Hz, 1H), 2,58-2,15 (m, 7H), 1,91 (m, 1H), 1,52-1,33 (m, 4H), 0,83 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,11 (m, 2H). LC/MS,  $m/z = 541$   $[\text{M} - \text{H}]^+$  (Calc: 540).

Se agregó TPAP (17 mg, 0,02 mmol) (Aldrich) a una disolución enfriada con hielo de R-48 (203 mg, 0,38 mmol) y NMO (107 mg, 0,91 mmol) en DCM (anhidro, 5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 130 mg de R-51 como una goma amarilla pálido.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,97 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 5H), 6,70 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,57 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 4,00 (dd,  $J = 6,6, 2,8$  Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (dd,  $J = 9,6, 6,6$  Hz, 1H), 3,55 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,04 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,49-2,19 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,11 (m, 2H).

Una mezcla de R-51 (130 mg, 0,25 mmol) y 2-(trifenilfosforanilidana) acetato de etilo (261 mg, 0,75 mmol) en THF (6 mL) se calentó a reflujo durante 8 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 140 mg de R-52 como una goma incolora.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,42-7,21 (m, 5H), 7,03 (dd,  $J = 15,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,99 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 4,95 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,16 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (dd,  $J = 9,3, 5,0$  Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (dd,  $J = 9,3, 3,0$  Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,06 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 2,97 (d,  $J = 18,1$  Hz, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,34-2,08 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,54-1,31 (m, 4H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,82 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,07 (m, 2H).

Una disolución de R-52 (140 mg, 0,23 mmol) en EtOH (20 mL) se purgó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Paladio sobre carbono (10%, 25 mg) se agregó y la suspensión resultante se evacuó y se lavó con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno at 45 psi en un aparato Parr durante 5 h. La mezcla se evacuó, se lavó con nitrógeno, y se filtró a través a Celite<sup>®</sup>. El filtrado se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 145 mg de Compuesto 87 como una goma incolora.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,42-7,21 (m, 5H), 6,68 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 2,97 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,53 (dd,  $J = 11,3, 5,5$  Hz, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,56-1,29 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,83 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 602$   $[\text{M} - \text{H}]^+$  (Calc: 601).

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (13 mg, 0,3 mmol) a una disolución de Compuesto 87 (125 mg, 0,2 mmol) en THF:MeOH:agua (3:1:1, 5 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con cloroformo y acuoso saturado cloruro de amonio disolución. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 104 mg de Compuesto 89 como una espuma incolora.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 11,97 (bs, 1H), 7,42-7,21 (m, 5H), 6,72 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,90 (d,  $J = 18,4$  Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28-2,05 (m, 5H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,52-1,02 (m, 5H), 0,83 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).

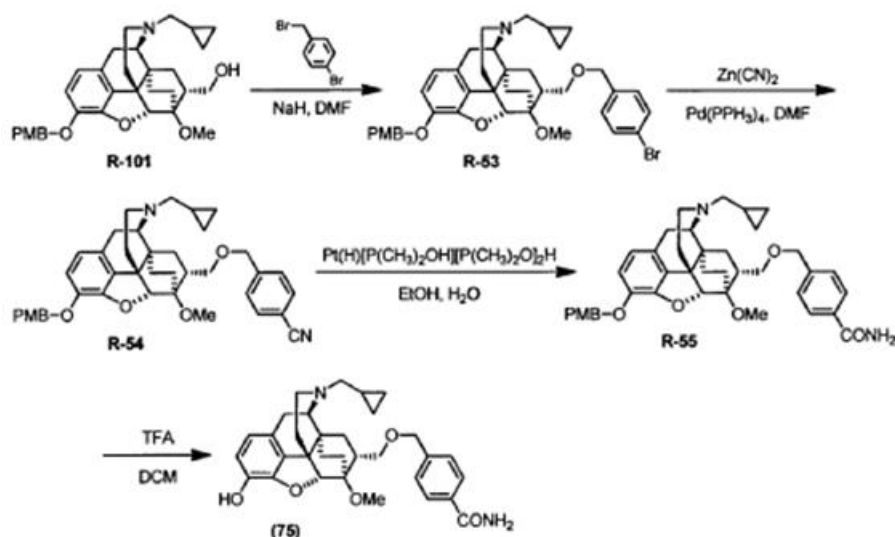
LC/MS,  $m/z = 574$   $[\text{M} - \text{H}]^+$  (Calc: 573).

De manera similar, se oxidizó R-50 con TPAP, se hizo reaccionar con 2-(trifenilfosforanilidana) acetato de etilo y se hidrogenizó para preparar Compuesto 92.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,34-7,21 (m, 5H), 6,68 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,56 (d,  $J = 12,1, 1\text{H}$ ), 4,47 (d,  $J = 12,1, 1\text{H}$ ), 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (dd,  $J = 9,1, 4,4$  Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,93 (d,  $J = 18,3$  Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 2H), 2,40-2,01 (m, 7H), 1,81 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,59 (m, 2H), 0,34 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 602$   $[\text{M} - \text{H}]^+$  (Calc: 601).

## Ejemplo 26

5 4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamida (Compuesto 75)



10 Se agregó hidruro de sodio (0,070 g, 1,74 mmol) a una disolución enfriada con hielo de R-101 (0,158 g, 0,29 mmol) en DMF (anhidro, 3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min y se agregó bromuro de 4-bromobencilo (0,147 g, 0,58 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con hielo y se extrajo con cloroformo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 180 mg de R-53.

15 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,49 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 -3,78 (m, 1H), 3,45 -3,58 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,88 -3,08 (m, 3H), 2,59 -2,71 (m, 1H), 2,00-2,37 (m, 6H), 1,59 -1,74 (m, 1H), 1,32 -1,52 (m, 3H), 0,98 -1,19 (m, 1H), 0,64 -0,89 (m, 2H), 0,37 -0,56 (m, 2H), 0,09 (d, 2H).

20 Una suspensión de R-53 (0,18 g, 0,26 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (0,09 g, 0,78 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmol) en DMF (6 mL) se calentó a 120 °C durante 40 h bajo nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y, se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera. El producto en bruto, después de la evaporación del solvente, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-3% MeOH/DCM) para proporcionar 125 mg de R-54.

25 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,55 -7,68 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,79 (br.s, 4H), 3,49 -3,62 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,92 -3,06 (m, 3H), 2,59 -2,71 (m, 1H), 1,97-2,40 (m, 6H), 1,61 -1,76 (m, 2H), 1,28 -1,57 (m, 3H), 0,91 -1,17 (m, 1H), 0,65 -0,87 (m, 2H), 0,39 -0,56 (m, 2H), 0,09 (d, 2H).

30 Una mezcla de R-54 (125 mg, 0,2 mmol), Pt(H)[P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH][P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>H (5 mg) (Aldrich) (Tetrahedron Lett., 1995, 36, 8657) y se calentó EtOH-agua (20 mL, 1/1) a reflujo durante 18 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El material en bruto después de la evaporación del solvente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar 89 mg de R-55.

35 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,96 -6,21 (m, 1H), 5,56 -5,89 (m, 1H), 5,10 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,51 -4,67 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,48 -3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,91 -3,07 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 11,8, 4,7 Hz, 1H), 1,95 -2,38 (m, 6H), 1,35 -1,50 (m, 4H), 1,02 -1,14 (m, 1H), 0,65 -0,87 (m, 2H), 0,40 -0,54 (m, 2H), 0,03 -0,14 (m, 2H).

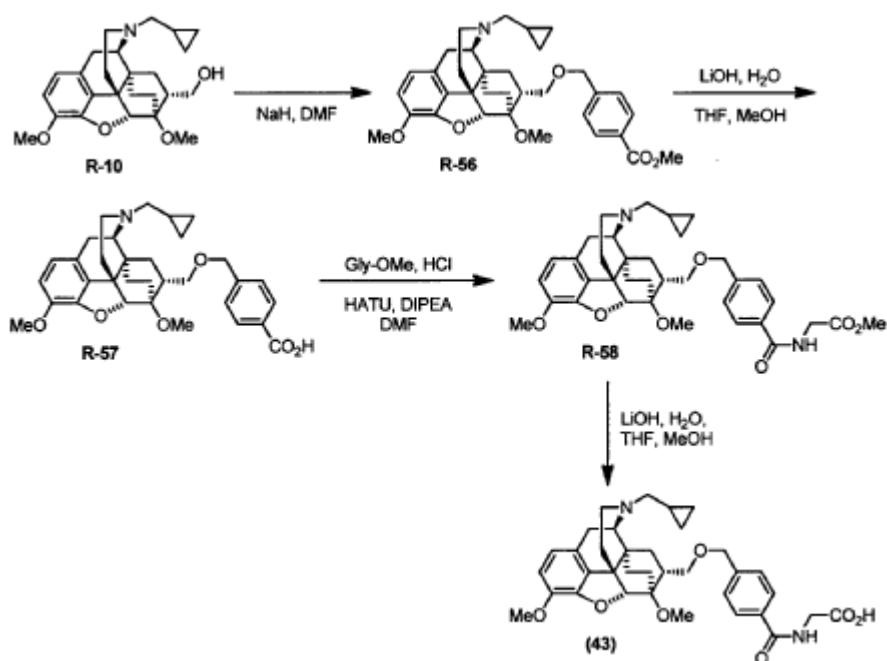
40 A una disolución de R-55 (0,089 g, 0,14 mmol) en DCM (50 mL) se agregó TFA (0,8 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se inactivó mediante la adición de 50% amoníaco acuoso y la capa acuosa se extrajo con DCM. El residuo, después de la evaporación del solvente, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-8% MeOH/DCM) para proporcionar 51 mg de Compuesto 75.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,44 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,60 (d,  $J = 26,7$  Hz, 2H), 4,53 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 3,66 -3,83 (m, 1H), 3,40 -3,60 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,92 -3,06 (m, 3H), 2,57 -2,73 (m, 1H), 2,15 -2,39 (m, 6H), 1,98 -2,13 (m, 1H), 1,29 -1,51 (m, 3H), 0,93 -1,16 (m, 1H), 0,62 -0,92 (m, 2H), 0,43 -0,52 (m, 2H), 0,09 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H).

LC/MS,  $m/z = 531$   $[\text{M} - \text{H}]^+$  (Calc: 530).

### Ejemplo 27

ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamido)acético (Compuesto 43).



Se agregó NaH (85 mg, suspensión 60 % en aceite mineral) a una disolución de R-10 (149 mg, 0,36 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (6 mL). Después de 5 min, se agregaron yoduro de potasio (60 mg) y (4-bromometil)benzoato de metilo (210 mg, 0,72 mmol, 2,5eq.) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 100 mg de R-56.

Se disolvió R-56 (77 mg) en THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (8 ml, 2/1/1, v/v/v). A esta disolución se agregó LiOH- $\text{H}_2\text{O}$  (25 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 21 mg de R-57 como la sal de litio.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,99(m, 2H), 7,19-7,02(m, 2H), 6,68 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,53(d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,52-4,33 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,46-3,22 (m, 4H), 3,15-2,86 (m, 3H), 2,84-2,65 (m, 1H), 2,50-1,95 (m, 7H), 1,68-1,52 (m, 1H), 1,43-1,30(m, 4H), 1,15-0,60 (m, 3H), 0,50-0,35 (m, 2H), 0,10-0,02 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 546$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 545).

Una suspensión de R-57, sal de litio (18 mg, 0,077 mmol) en DCM (2 mL) se trató con HCl 1N en éter a 0 °C. Después de la concentración, el residuo se disolvió en DMF (2 mL). A esta disolución se agregó DIPEA (36  $\mu\text{L}$ ) y HATU (28 mg). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó sal de metil éster de glicina HCl (8,2 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y, se extrajo con DCM. El extracto se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ .

La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-50% EtOAc /DCM) proporcionó 7,8 mg de R-58.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,79 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,44 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,69 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 6,63 (bt,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,25 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (dd,  $J = 3,8$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,52 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,38-1,98 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 3H), 1,14-1,11 (m, 1H), 0,82-0,71 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,11-0,05 (m, 2H).

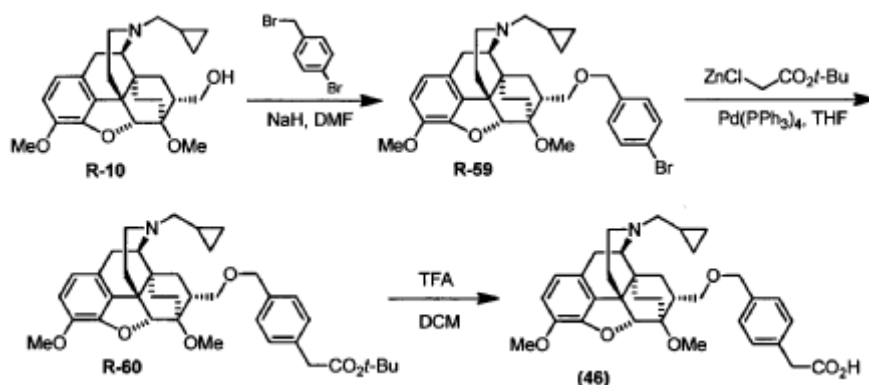
Se disolvió R-58 (7,8 mg) en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (4 ml, 2/1/1, v/v/v). A esta disolución se agregó LiOH-H<sub>2</sub>O (2 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el sólido se trituró con DCM/MeOH (10/1, v/v) y se filtró. El filtrado limpio se concentró y proporcionó 7 mg de Compuesto 43 como la sal de litio.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,78 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2H), 7,73 (bt,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2H), 6,73 (d,  $J = 8,22$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,22$  Hz, 1H), 4,56-4,50 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (dd,  $J = 3,9$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,51-3,41 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,98-2,71 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 4H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,36-0,95 (m, 5H), 0,82-0,70 (m, 1H), 0,62-0,38 (m, 3H), 0,09-0,02 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 601$  [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>+</sup> (Calc: 602).

### Ejemplo 28

ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil) acético (Compuesto 46); y ácido 2-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil) acético (Compuesto 96).



Se preparó R-59 de manera análoga a R-23 (Ejemplo 21) a partir de R-10 utilizando bromuro de 4-bromobencilo en lugar de bromuro de 3-bromobencilo.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,45 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (dd,  $J = 8,8$ , 3,8 Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J = 9,1$ , 8,8 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,65 (dd,  $J = 11,8$ , 5,0 Hz, 1H), 2,36-2,18 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 3H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,86-0,68 (m, 2H); 0,51-0,43 (m, 2H); 0,12-0,08 (m, 2H).

A una disolución de R-59 (81 mg, 0,14 mmol) en THF (20 mL) se agregó cloruro de [2-(terc-butoxi)-2-oxoetil]-zinc(II) (4,5 mL, 0,5 M en éter, 2,25 mmol) (Rieke Metals) seguido de  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$  (45 mg, 0,039 mmol, 28 mol%) bajo argón. La mezcla se sometió a reflujo durante 20 h bajo argón. La reacción se inactivó con hielo-agua fría y se extrajo con EtOAc. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-50% EtOAc /DCM) proporcionó 45 mg de R-60.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,41-7,09 (m, 4H), 6,69 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,54-4,49 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (dd,  $J = 8,8$ , 3,8 Hz, 1H), 3,52-3,46 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,65 (dd,  $J = 9,6$ , 5,8 Hz, 1H), 2,36-2,15 (m, 5H), 2,09-2,02 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,82-0,68 (m, 2H); 0,51-0,43 (m, 2H); 0,12-0,08 (m, 2H).

A una disolución de R-60 (45 mg, 0,073 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TFA (1 mL) por goteo. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La disolución se concentró y el residuo se repartió entre DCM y  $\text{NaHCO}_3$  sat. La capa acuosa se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) seguido de la formación de sal HCl proporcionó 11,4 mg de Compuesto 46 sal HCl como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,66(bs, 1H), 7,30(d, J=8,0, 2H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,75(s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,89(d, J=6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 3H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 5H), 3,01-2,71 (m, 4H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,60-1,35 (m, 2H), 1,32-1,02 (m, 3H), 0,71-0,53 (m, 3H), 0,52-0,32 (m, 2H).

5

LC/MS, m/z = 560 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 559).

De manera similar, ácido 2-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil) acético (Compuesto 96) se preparó utilizando R-23 en lugar de R-10. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) proporcionó Compuesto 96.

10

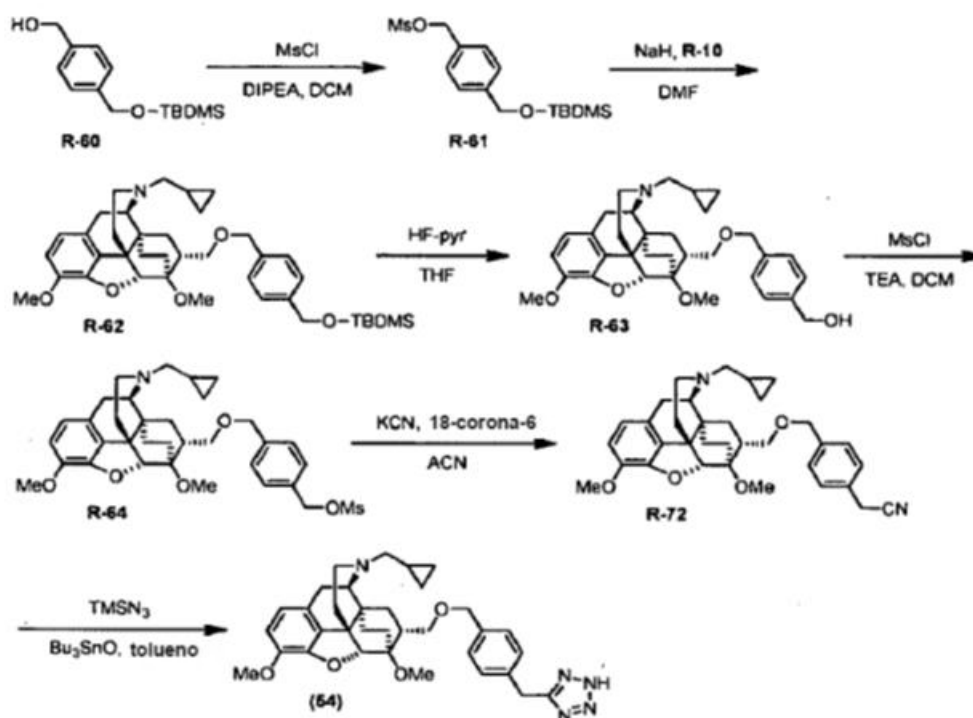
<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,71(bs, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79(s, 1H), 4,36-4,30 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 4H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,89-2,70 (m, 1H), 2,65-2,31 (m, 3H), 1,86 -1,71 (m, 2H), 1,62-1,30 (m, 4H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,83-0,59 (m, 3H), 0,35-0,22 (m, 2H).

15

LC/MS, m/z = 560 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 559).

## 20 Ejemplo 29

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-((2*H*-tetrazol-5-il)metil)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 54)



25

A una disolución de R-60 (0,52 g, 2 mmol, 1 eq.) (Org. Lett., 2007, 9, 1187) y DIPEA (1,0 mL) en DCM (20 mL) se agregó MsCl (0,32 mL, 4 mmol, 2 eq.) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>.

30

Después de la concentración, se obtuvo R-61. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agregó NaH (130 mg, suspensión 60 % en aceite mineral) a una disolución de R-10 (249 mg, 0,6 mmol, 1 eq.) en DMF anhidro (5 mL) a 0 °C bajo argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. R-61 (545 mg, 1,65 mmol), se agregó a 0 °C bajo argón y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-3% MeOH/DCM) para proporcionar 250 mg de R-62.

35



<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,36-7,29 (m, 4H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,61-4,51(m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,37-2,00 (m, 6H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,11-0,96 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,88-0,69 (m, 2H), 0,51-0,43(m, 2H), 0,09 (s, 6H), 0,06-0,04 (m, 2H).

A una disolución de R-62 (199 mg, 0,3 mmol), en THF (40 mL) se agregó a complejo hidrógeno fluoruro-piridina (50 µL) (Aldrich) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se repartió entre DCM y amoníaco conc. ac. La capa acuosa se extrajo con DCM. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-4% MeOH/DCM) para proporcionar R-63.

A una disolución de R-63 (100 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,5 mL) en DCM (15 mL) se agregó MsCl (100 µL) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la concentración, se obtuvo 110 mg de R-64. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una disolución de R-64 (110 mg, 0,18 mmol) en ACN (15 mL) se agregó cianuro de potasio (25 mg, 0,38 mmol) y 18-corona-6 (10 mg, cat. amt.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-3% MeOH/DCM) para proporcionar 35 mg de R-72. <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,40-7,27 (m, 4H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61-4,48 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,70 (m, 3H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 11,8 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,37-2,00 (m, 6H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,11-1,00 (m, 1H), 0,88-0,68 (m, 2H), 0,51-0,43 (m, 2H), 0,06-0,04 (m, 2H).

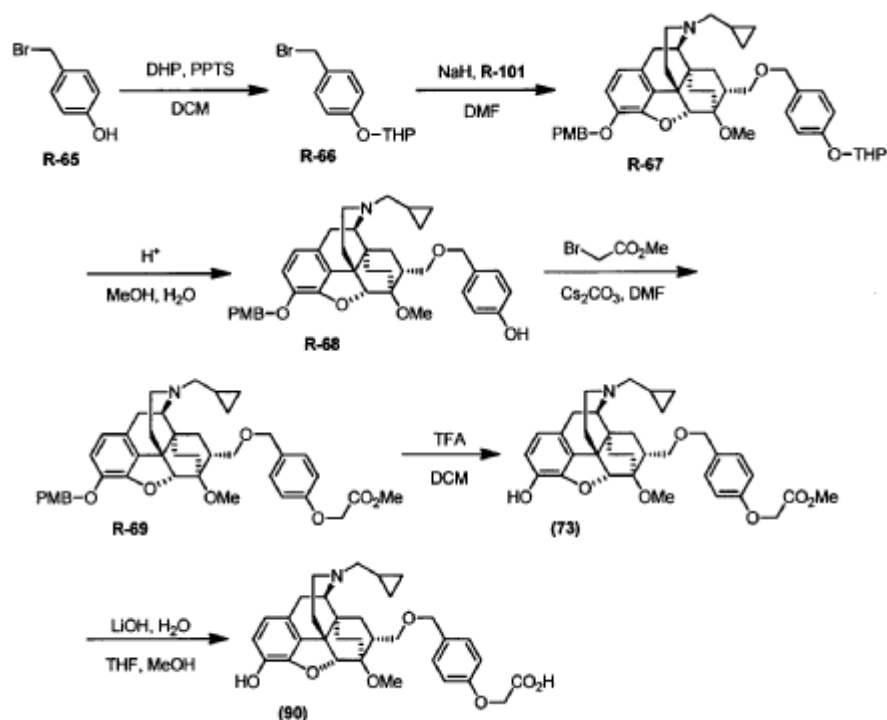
Una mezcla de R-72 (29 mg, 0,05 mmol), azidotrimetilsilano (50 µL, 0,38 mmol) y dibutiltínóxido (5 mg, cat. amt.) en tolueno (2 mL) se calentó a 120 °C durante 8 h en un reactor de microondas. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 8 mg de Compuesto 54.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,17-7,08 (m, 4H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,67 (bs, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,12-2,82 (m, 3H), 2,73 (dd, J = 12,6 Hz, 6,3 Hz, 1H), 2,62-2,45 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,53-1,33 (m, 3H), 1,26-1,11 (m, 1H), 0,89-0,73 (m, 2H), 0,59-0,46 (m, 2H), 0,25-0,13 (m, 2H).

LC/MS, m/z = 584 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 583).

#### 40 Ejemplo 30

2-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo (Compuesto 73); ácido 2-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi) acético (Compuesto 90); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)bencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 37); (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 38); 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo (Compuesto 39); y ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético (Compuesto 40)



Una mezcla de R-65 (1,34 g, 15,9 mmol) (J. Med. Chem., 1992, 35, 1650), 3,4-dihidro-2H-piran (1,34 g, 15,9 mmol) y sulfonato de piridinio-p-tolueno (0,3 g, catalítico) en DCM (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 0,9 g de R-66.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,17 -7,33 (m, 1H), 7,05 -7,12 (m, 1H), 6,93 -7,05 (m, 2H), 5,33 -5,48 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,81 -3,98 (m, 1H), 3,53 -3,66 (m, 1H), 1,90 -2,11 (m, 1H), 1,80 -1,90 (m, 2H), 1,57 -1,77 (m, 3H).

Se agregó hidruro de sodio (0,065 g, 1,45 mmol) a una disolución enfriada con hielo de R-101 (0,15 g, 0,29 mmol) en DMF (anhidro, 3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min y se agregó R-66 (0,155 g, 0,58 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con cloroformo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-3% MeOH/DCM) para proporcionar 0,19 g de R-67.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,20 -7,30 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,71 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,49 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,43 (br.s, 2H), 5,04 -5,19 (m, 2H), 4,52 (s, 5H), 3,85 -4,00 (m, 2H), 3,79 (br.s, 4H), 3,44 -3,67 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,86 -3,05 (m, 3H), 2,59 -2,72 (m, 1H), 2,12 -2,38 (m, 5H), 1,92 -2,11 (m, 3H), 1,80 -1,90 (m, 4H), 1,55 -1,75 (m, 8H), 1,36 -1,50 (m, 3H), 1,02 -1,16 (m, 1H), 0,62 -0,91 (m, 2H), 0,41 -0,54 (m, 2H), 0,09 (m, 2H).

A una disolución de R-67 (0,170 g, 0,24 mmol) en MeOH-agua (60 mL, 2:1) se agregó ácido fórmico (solución acuosa, 95 % p, 5 mL). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y posteriormente se agregó a amoníaco 15% en agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar 130 mg de R-68.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,35 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,14 -7,24 (m, 1H), 6,82 -6,93 (m, 3H), 6,72 -6,79 (m, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,11 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 4,50 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,51 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,88 -3,07 (m, 3H), 2,61 -2,71 (m, 1H), 1,99 -2,36 (m, 8H), 1,57 -1,71 (m, 2H), 1,36 -1,49 (m, 4H), 1,00 -1,14 (m, 1H), 0,66 -0,86 (m, 2H), 0,44 -0,52 (m, 2H), 0,06 -0,14 (m, 2H).

A una disolución de R-68 (0,13 g, 0,21 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,064 g, 0,42 mmol) en DMF (4 mL) se agregó carbonato de cesio (0,2 g, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) proporcionó 102 mg de R-69.

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 -7,31 (m, 1H), 6,92 -7,04 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,02 -5,19 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,46 -4,56 (m, 3H), 3,79 (m, 8H), 3,46 -3,57 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,91 -3,06 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,00 -2,35 (m, 6H), 1,59 -1,71 (m, 1H), 1,34 -1,50 (m, 3H), 0,99 -1,16 (m, 1H), 0,66 -0,87 (m, 2H), 0,42 -0,52 (m, 2H), 0,08 (d, J = 5,0 Hz, 2H).

5 A una disolución de R-69 (0,085 g, 0,12 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (1,2 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se inactivó mediante la adición de amoníaco 15% acuoso y la capa acuosa se extrajo con DCM. El residuo, después de la evaporación del solvente, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar impuro producto, que posteriormente se volvió a someter a cromatografía (gel de sílice, 0-50% EtOAc/DCM) seguido de la formación de sal HCl para proporcionar Compuesto 73 sal HCl como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,30 (s, 1H), 8,75 (br.s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (br.s, 1H), 6,77 -6,85 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57 -3,69 (m, 1H), 3,45 -3,55 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,87 -3,09 (m, 4H), 2,12 -2,37 (m, 2H), 1,96 -2,12 (m, 1H), 1,54 -1,72 (m, 2H), 1,31 -1,51 (m, 3H), 0,63 -0,86 (m, 4H), 0,47-0,13 (m, J = 7,7 Hz, 2H).

LC/MS, m/z = 576 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 575).

20 A una disolución de Compuesto 73 (32 mg, 0,056 mmol) en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (6 mL, 2/1/1, v/v/v) se agregó LiOH:H<sub>2</sub>O (5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con DCM/MeOH (10/1, v/v) y posteriormente se filtró. El filtrado transparente se concentró para proporcionar Compuesto 90 sal de litio.

25 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,08 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 6H), 6,82 -6,96 (m, 2H), 6,69 -6,82 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37 -4,60 (m, 5H), 3,35 -3,79 (m, 3H), 3,15 -3,22 (m, 3H), 2,71 -2,99 (m, 5H), 2,44 -2,51 (m, 4H), 1,95 -2,43 (m, 5H), 1,59 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,27 -1,42 (m, 6H), 0,39 -0,73 (m, 3H), 0,06 -0,27 (m, 2H).

30 LC/MS, m/z = 562 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 561).

35 De manera similar, se preparó (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 37) a partir de R-10 utilizando PEG<sub>3</sub>OMs en lugar de bromoacetato de metilo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-30% EtOAc/DCM) proporcionó Compuesto 37 como un aceite incoloro.

40 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,40-4,52 (m, 3H), 4,10-4,13(m, 2H), 3,83-3,89 (m, 5H), 3,63-3,75 (m, 8H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 2H), 2,1-2,35 (m, 5H), 1,65-1,82 (m, 5H), 1,35-1,45 (m, 3H), 1,0-1,15 (m, 1H), 0,64-0,87 (m, 2H), 0,42-0,59 (m, 2H), 0,03-0,14 (m, 1H).

LC/MS, m/z = 664 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 663).

45 De manera similar, se preparó (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-iloxi)encil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 38) a partir de R-10 utilizando PEG<sub>5</sub>OMs en lugar de bromoacetato de metilo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-30% EtOAc/DCM) proporcionó Compuesto 38 como un aceite incoloro.

50 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37-4,50 (m, 3H), 4,10-4,13(m, 2H), 3,83-3,87 (m, 5H), 3,63-3,75 (m, 16H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,92-3,03 (m, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 3H), 1,96-2,22 (m, 3H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 3H), 1,00-1,12 (m, 1H), 0,64-0,84 (m, 2H), 0,42-0,51 (m, 2H), 0,05-0,12 (m, 2H).

55 LC/MS, m/z = 752 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 751).

60 De manera similar, 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo (Compuesto 39) se preparó a partir de R-10 utilizando bromoacetato de metilo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 0-30% EtOAc/DCM) proporcionó Compuesto 39 como un aceite incoloro.

65 <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,46-4,51(m, 3H), 3,86(s, 3H), 3,78(s, 3H), 3,70-3,73(m, 1H), 3,46(t, J=8,8 Hz, 1H), 3,36(s, 3H), 2,94-3,00(m, 3H), 2,62-2,68(m, 1H), 2,22-2,31(m, 4H), 2,03-2,05 (m, 1H), 1,62-1,66(m, 2H), 1,38-1,44(m, 3H), 1,04-1,11(m, 1H), 0,71-0,82(m, 2H), 0,46-0,49(m, 2H), 0,07-0,11(m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 590 [M + H]^+$  (Calc: 589).

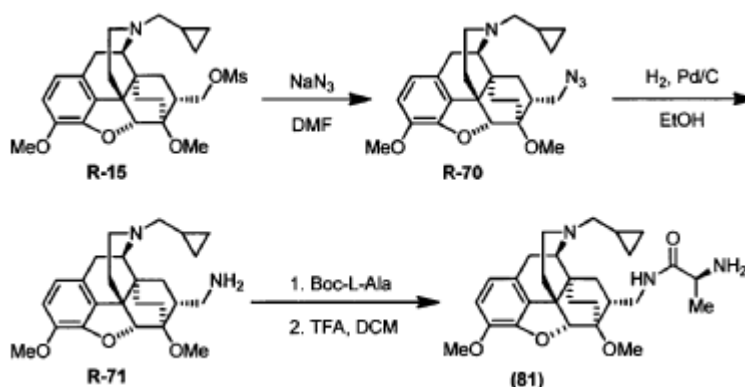
La saponificación del Compuesto 39 como del Compuesto 73 se siguió con la trituration con DCM/MeOH (10/1, v/v) y el filtrado. El filtrado limpio se concentró para proporcionar Compuesto 40 sal de litio como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,07 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,52$  Hz, 2H), 6,67 (d,  $J = 8,22$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,98$ , 1H), 4,46 (s, 1H), 4,15-4,33 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,35 -3,43 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,91 -2,94 (m, 3H), 2,60 -2,62 (m, 1H), 2,17 -2,38 (m, 7H), 1,59 -1,63 (m, 1H), 1,30 -1,41 (m, 3H), 1,09 -1,11 (m, 1H), 0,62 -0,75 (m, 2H), 0,35 -0,42 (m, 2H), 0,02 -0,08 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 576 [M + H]^+$  (Calc: 575).

### Ejemplo 31

(S)-2-amino-N-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil)propanamida (Compuesto 81)



A una disolución de mesilato R-15 (550 mg, 1,13 mmol, 1 eq.) en DMF (10 mL) se agregó sodio azida (220 mg, 3,36 mmol, 3 eq.). La mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la concentración se obtuvo R-70 que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,70 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (dd,  $J = 12,1$  Hz, 4,1 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,06-2,92 (m, 3H), 2,65 (dd,  $J= 11,8$  Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,71-1,461 (m, 1H), 1,58-1,30 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,85-0,68 (m, 2H); 0,51-0,43 (m, 2H); 0,12-0,03 (m, 2H). LC/MS,  $m/z = 437 [M + H]^+$  (Calc: 436).

A una disolución de R-70 (398 mg, 0,91 mmol) en MeOH (15 mL) y DCM (3 mL) se agregó 10% Pd/C (398 mg; 50% húmedo). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 4 h, se filtró a través Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 1-MeOH 5% (con 7% amoniaco)/DCM) proporcionó R-71 como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,69 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J = 1,92$  Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,92-3,13 (m, 4H), 2,53-2,69 (m, 2H), 2,17-2,40 (m, 4H), 2,03 (dt,  $J_1 = 12,63$  Hz,  $J_2 = 5,76$  Hz, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,66 (dd,  $J_1 = 12,90$  Hz,  $J_2 = 2,46$  Hz, 1H), 1,33-1,60 (m, 4H), 0,95-1,11 (m, 2H), 0,67-0,85 (m, 2H), 0,41-0,52 (m, 2H), 0,05-0,12 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 411 [M + H]^+$  (Calc: 410).

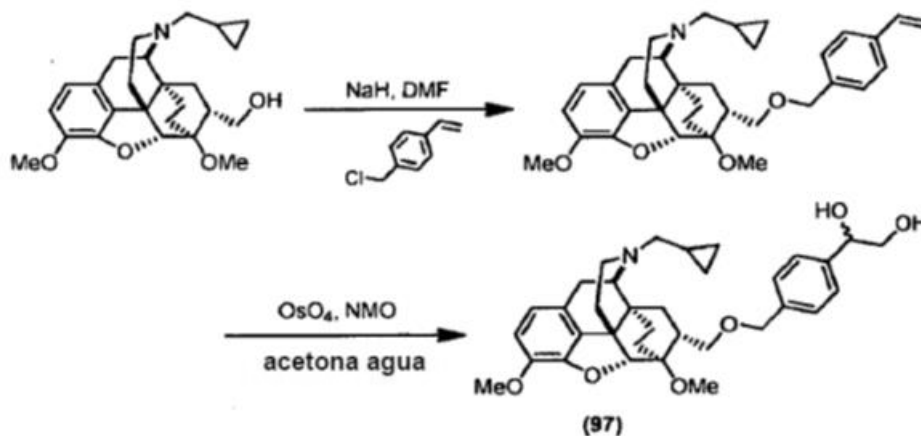
R-71 se acopló a Boc-L-alanina de manera similar a la que se describe en Ejemplo 20. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua con TFA 0,1%, 0-95%) proporcionó Compuesto 81 sal TFA como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,70 (bs, 1H), 8,52 (t,  $J = 5,49$  Hz, 1H), 8,12 (bs, 3H), 6,88 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,70-3,88 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,15-3,50 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,68-3,02 (m, 4H), 2,37-2,53 (m, 1H), 2,05-2,23 (m, 2H), 1,83-1,96 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 3H), 1,37 (d,  $J = 6,84$  Hz, 3H), 0,96-1,30 (m, 4H), 0,52-0,75 (m, 3H), 0,34-0,51 (m, 2H).

LC/MS,  $m/z = 482 [M + H]^+$  (Calc: 481).

## Ejemplo 32

5 1-(4-((((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)etano-1,2-diol (Compuesto 97)



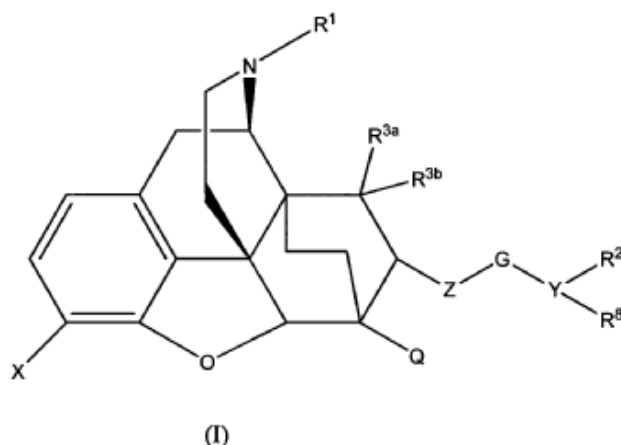
10 Se agregó NaH (85 mg, suspensión 60 % en aceite mineral) a una disolución de R-10 (153,2 mg, 0,37 mmol, 1 eq.) en DMF anhidro (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se agregó cloruro de 4-vinilbencilo (Aldrich) (170 mg, 1,12 mmol, 3 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con hielo agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y posteriormente se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-30 % EtOAc en DCM) lo que proporcionó el Intermediario estireno .

15 A una disolución del estireno (80 mg, 0,152 mmol) en acetona/agua (6 ml, 5/1, v/v) se agregó tetróxido de osmio (100 µL). Se agregó N-metilmorfolina-N-óxida-H<sub>2</sub>O (NMO-H<sub>2</sub>O, 26 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 4 hr. La reacción se inactivó con agua y, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-5 % MeOH en DCM) lo que proporcionó Compuesto 97. La sal HCl se preparó mediante el tratamiento de la base libre con HCl 1 M en éter. <sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,62 (bs, 1H), 7,32 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,85-4,65(m, 2H), 4,56-4,45 (m, 3H), 3,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,30 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,42-2,20 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,58-1,12 (m, 7H), 0,72-0,55 (m, 3H), 0,52-0,33 (m, 2H).

25 LC/MS, m/z = 562 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 561).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

en el cual

10  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup> y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

15  $R^2$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>), -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 en el cual al menos uno de  $R^2$  y  $R^8$  es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, -NHC(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (arilo(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35  $R^4$  es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)CO-OR<sup>7</sup>, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH-;

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup> y heteroarilo -(de 5 a 12 miembros);

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), NH, NR', S, SO o SO<sub>2</sub>;

R' es -C(=O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X se selecciona de OH, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>12</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)COOH, -COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CONH<sub>2</sub>, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH, CN, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), o ((heteroarilo(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-);

Q se selecciona de OH, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup> u -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo, entonces R<sup>8</sup> esté ausente;

m es un número entero 1, 2 o 3;

n es un número entero 0, 1 o 2;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4 o 5;

siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, Z no esté sustituido, y G sea O, entonces tanto:

a) R<sup>1</sup> se selecciona de;

i. hidrógeno o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o tetrazolil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOR<sup>7</sup>, y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; o

ii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), o heteroaril(de 5 a 12 miembros)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOR<sup>7</sup>, y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> siempre que NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> sea diferente de NH<sub>2</sub> o -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o

b) al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de:

i. alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))CO-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, NH<sub>2</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>6</sup>, -(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -

NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-CO-OR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

5 ii. -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), arilo-(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-(de 5 a 12 miembros)bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, o naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

10 -CONHR<sup>6</sup>, dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, heteroarilo-(de 5 a 12 miembros) y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

15 iii. alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), o alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CONHR<sup>6</sup>, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)arilo-(de 5 a 12 miembros), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; o

iv. 2,3-dihidroxi-propilo; o

25 v. 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o dos grupos alquilo, o

vi. -C(=O)NH<sub>2</sub> o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NH<sub>2</sub>;

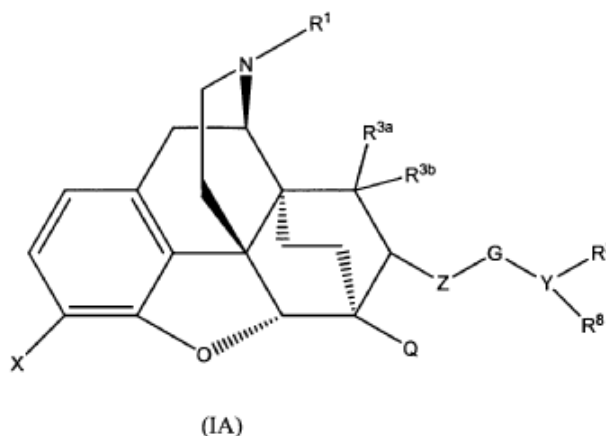
30 o

c) al menos uno de R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de alquilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo-(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

35 siempre que cuando X sea OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Q sea OMe, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> sean ambos hidrógeno, Z esté sustituido, G sea O, e Y sea un enlace directo, entonces R<sup>2</sup> es diferente de hidrógeno;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

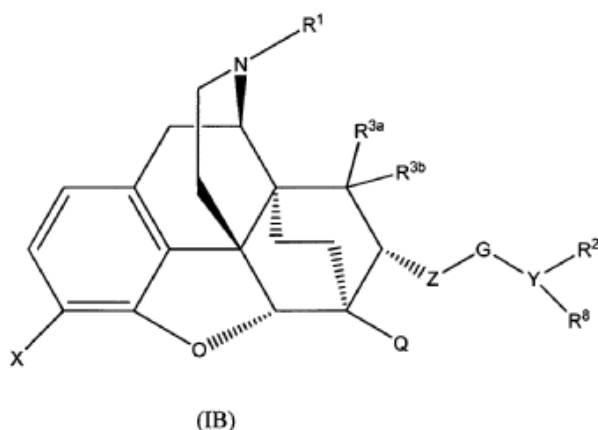
40 2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula general IA:



45 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste,

y que preferiblemente tiene la fórmula general IB:





o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

- 5 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en el cual  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{12}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo-( $C_3-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), o (heteroaril(de 5 a 12 miembros)-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-( $C_1-C_6$ ),  $-COOR^7$ , y  $-CONR^9R^{10}$ , y en el cual preferiblemente  $R_1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{12}$ ), (cicloalquil( $C_3-C_{12}$ ))-alquilo-( $C_1-C_6$ ), o tetrazolil-alquilo-( $C_1-C_6$ ), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-CONR^9R^{10}$ , y  $COOR^7$ , y en el cual más preferiblemente el sustituyente opcional de  $R_1$  se selecciona de 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-CONH_2$ , y  $-COOH$ , e incluso más preferiblemente  $R_1$  se selecciona de hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2C(O)OH$ ,  $CH_2C(O)OH$ ,  $CH_2C(O)NH_2$ , o  $-CH_2$ -tetrazolilo.
- 10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual G se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-OCO-$ ,  $-C(=O)$ , NH,  $NR'$ , S, SO, y  $SO_2$ ; y  $R'$  es  $-C(=O)$ alquilo( $C_1-C_6$ ) o  $-SO_2$ alquilo( $C_1-C_6$ ); y en el cual preferiblemente
- 15 cuando G es  $-NH-$ ; o
- G es  $-NR'$ - y  $R'$  es  $-C(=O)$ alquilo( $C_1-C_6$ ) o  $-SO_2$ alquilo( $C_1-C_6$ ),
- 20 y preferiblemente es  $-C(=O)CH_3$  o  $-SO_2CH_3$ .
- 25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual Q se selecciona de  $-OH$ , alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $COOR^7$ ,  $-O$ -alquilo( $C_1-C_6$ )  
 $-C(O)NR^9R^{10}$ , y en el cual preferiblemente,
- 30 a) Q se selecciona de  $-OH$  o  $OCH_3$ ; o
- b) Q es arilo-(de 5 a 12 miembros), y más preferiblemente,
- 35 Q es fenilo; o
- c) Q es  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ) y s se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7, y más preferiblemente, Q es  $-(OCH_2CH_2)_5OCH_3$  o  $-(OCH_2CH_2)_3OCH_3$ .
- 40 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el cual X se selecciona de  $-OH$ , hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), dihidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), halógeno,  $-NH_2$ ,  $-NR^2(C=O)R^{12}$ ,  $CONR^{12}R^{13}$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $CONH_2$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $COOH$ ,  $-COOH$ ,  $-O$ -alquilo( $C_1-C_6$ )  $COOH$ ,  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $CONH_2$ , alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{10}$ ), alquinilo-( $C_2-C_{10}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s-OH$ ,  $-(CH_2)_pCHOHCH_2OH$ ,  $-CN$ ,  $-NH-SO_2R^9$ , heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), o (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi( $C_1-C_6$ )- y en el cual preferiblemente
- 45 X se selecciona de  $-OH$ , hidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), dihidroxialquilo-( $C_1-C_6$ ), halógeno,  $-NH_2$ ,  $-NR^2(C=O)R^{12}$ ,  $CONR^{12}R^{13}$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $CONH_2$ , alquil-( $C_1-C_6$ )- $COOH$ ,  $-COOH$ ,  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $COOH$ ,  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $CONH_2$ , alquilo-( $C_1-C_{10}$ ), alqueno-( $C_2-C_{10}$ ), alcoxi-( $C_1-C_{10}$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s$ -Oalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-(OCH_2CH_2)_s-OH$ ,
- 50

$-(\text{CH}_2)_p\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{R}^9$ , heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), o (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); y en el cual más preferiblemente

X se selecciona de  $-\text{OH}$ , hidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), dihidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), halógeno,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{O-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CONH}_2$ , alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), alquenilo-( $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ), alcoxi-( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s\text{-Oalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_p\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{R}^9$ , o heteroarilo-(de 5 a 12 miembros); e incluso más preferiblemente

X se selecciona de  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s\text{OCH}_3$  en el cual s se selecciona de 1, 2, 3, 4, o 5- $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{-tetrazolilo}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{tetrazolilo}$ , o  $-\text{NH}_2$ .

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el cual  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), alquinilo-( $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ ), alcoxi-( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s\text{-Oalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ , alquil-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{CO-NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{COOR}^7$ , alquil-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{CO-OR}^7$ , cicloalquilo-( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ), arilo-(de 5 a 12 miembros), (arilo-(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), bicicloheterociclo-(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $\text{OH}$ , halo,  $-\text{C}(\text{halo})_3$ ,  $-\text{CH}(\text{halo})_2$ ,  $-\text{CH}_2(\text{halo})$ , alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquenilo-( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ), alquinilo-( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ), hidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), dihidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), (alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )) $\text{CO-alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ , fenilo, bencilo,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-(\text{alquil}\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CO-NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{COOR}^7$ , alquil-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{CO-OR}^7$ , alcoxi-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{COOR}^7$ ,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s\text{Oalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$ ,  $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-CO-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{NH-CO-NH}_2$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-NH-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-aril}(\text{de 5 a 12 miembros})$ ,  $-\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CO-OR}^7$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CO-OR}^7$ , arilo-(de 5 a 12 miembros),  $-\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})\text{-NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ , heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), y (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ).

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el cual  $-\text{Y}(\text{R}^2)(\text{R}^8)$  es

a) arilo-(de 5 a 12 miembros) o heteroarilo-(de 5 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de  $-\text{OH}$ , halo,  $-\text{C}(\text{halo})_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{alquil}\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CO-NR}^5\text{R}^6$ , alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), dihidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquil-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{CO-OR}^7$ ,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s\text{-Oalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ , arilo-(de 5 a 12 miembros),  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$ ,  $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-CO-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-aril}(\text{de 5 a 12 miembros})$ , (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{NH-CO-NH}_2$ ,  $-\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-NH-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ , alcoxi-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CO-OR}^7$ , o  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CO-OR}^7$ ; o

b)  $-\text{CH}_2\text{-heteroarilo}(\text{de 5 a 12 miembros})$  o  $-\text{CH}_2\text{-arilo}(\text{de 5 a 12 miembros})$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de  $-\text{OH}$ , halo,  $-\text{C}(\text{halo})_3$ ,  $-\text{NH}_2$ , alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), dihidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquil-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{CO-OR}^7$ ,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s\text{-Oalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ , arilo-(de 5 a 12 miembros),  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$ ,  $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCO-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-aril}(\text{de 5 a 12 miembros})$ , (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{NH-CO-NH}_2$ ,  $-\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-NH-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ , alcoxi-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ , o  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CO-OR}^7$ .

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el cual

a) el arilo(de 5 a 12 miembros) en el grupo  $\text{Y}(\text{R}^2)(\text{R}^8)$  se selecciona de fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), dihidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquil-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{CO-OR}^7$ ,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s\text{-Oalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ , alcoxi-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{COOR}^7$ , arilo-(de 5 a 12 miembros),  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$ ,  $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCO-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-aril}(\text{de 5 a 12 miembros})$ , (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{NH-CO-NH}_2$ ,  $-\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ ,  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-NH-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ , alcoxi-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-COOR}^7$ , o  $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-CO-OR}^7$ ; o

b) el heteroarilo(de 5 a 12 miembros) en el grupo  $\text{Y}(\text{R}^2)(\text{R}^8)$  se selecciona de furano, tiofeno, diazol, tetrazol, benzotiazol, benzoxazol, benzotiazol, tiadiazol, oxazol, benzoxazol, benzotiofeno o benzofurano, cada uno

de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OR<sup>7</sup>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, arilo-(de 5 a 12 miembros), -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(SO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(=O)-arilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y -C(O)NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el cual

a) Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y m es 1 y, preferiblemente, z es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-; o

b) Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y m es 2.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el cual Y es

a) (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH y n es un número entero que se selecciona de 0, 1, o 2, y preferiblemente n es 0 o 1; o

b) un enlace directo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el cual R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y en el cual preferiblemente

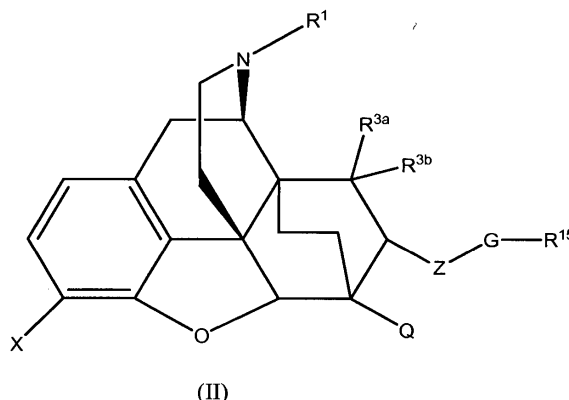
i) R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno hidrógeno; o

ii) al menos uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinoilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y en el cual preferiblemente

al menos uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>; y más preferiblemente

al menos uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona de alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>7</sup>, o (aril(de 5 a 12 miembros))-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); e incluso más preferiblemente al menos uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona de CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, o CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

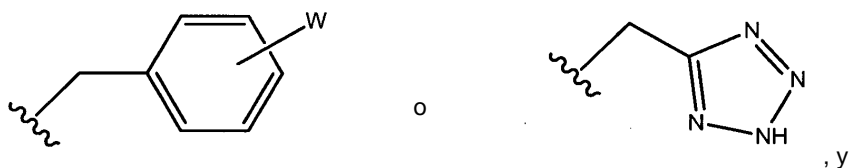
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que tiene la fórmula general II:



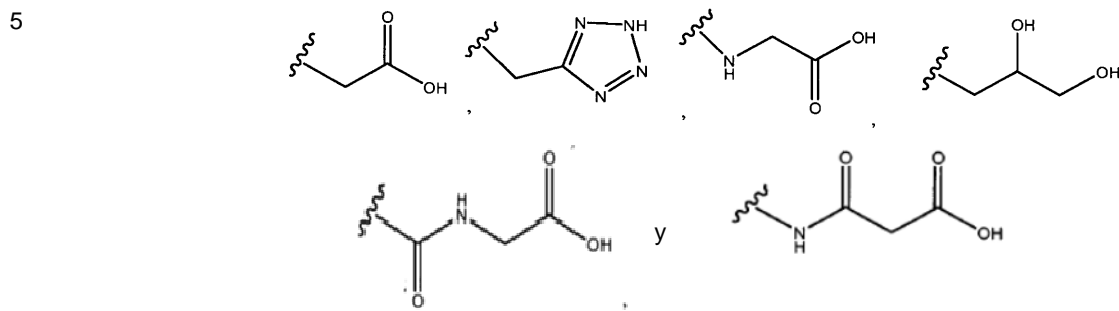
en el cual

(i) G es O o NH;

R<sup>15</sup> se selecciona de:



W se selecciona de:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste; o

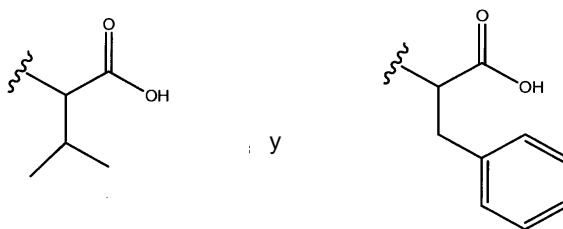
(ii) G es O;

R<sup>15</sup> se selecciona de -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste; o

(iii) G es NH;

R<sup>15</sup> se selecciona de -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

30 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el cual:

R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> o ciclopropilmetilo-;

35 X se selecciona de -F, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
o  
-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OH;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

40 15. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-metoxi-3-metil-6-(((2-metilbencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-  
etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol);

- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina;
- 5 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-9-vinil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(9benciloxi)metil)-9-fluoro-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 10 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 15 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol;
- 20 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina;
- 25 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol;
- 30 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 35 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-fluoro-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 40 N-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)metanosulfonamida;
- 45 N-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)acetamida;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 50 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-9-bromo-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carbonitrilo;
- 55 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxamida;
- 60 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-ácido carboxílico;
- 65

- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 5 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(benzo[*b*]tiofen-2-ilmetoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 10 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(benzo[*d*]oxazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- N-bencil-1-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metanamina;
- 15 N-bencil-N-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)metanosulfonamida;
- 20 N-bencil-N-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)acetamida;
- (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(benciltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 25 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(bencilsulfinil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-6-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 30 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(2,5,8,11,14,17-hexaoxaoctadecil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-9-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 35 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ilo)xi)-6-(benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 40 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)bencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ilo)xi)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 45 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo; y
- 50 ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste; o
- 55 3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)propanamida;
- ácido 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino) acético;
- 60 ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamido) acético;
- 65 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acetamida;

- 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)acetamida;
- 5 ácido 2-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético;
- 1-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)etano-1,2-diol;
- 10 1-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea;
- 15 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- ácido 2-((3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)amino) acético;
- 20 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*S*,7*aS*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-fenil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 25 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(((4-((2*H*-tetrazol-5-il)metil)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 30 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-propilisoxazol-5-il)metoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 35 ácido 3-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)propanoico;
- ácido 2-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il) acético;
- 40 2-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7*a*-hexahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)acetamida;
- 45 ácido 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi) acético;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-((2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 50 2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acetamida;
- N-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida;
- 55 3-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)propano-1,2-diol;
- N-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)metanosulfonamida;
- 60 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(2-(benciloxi)propan-2-il)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 65 3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)bencimidamida.

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste; o

- 5 (4*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((bencilsulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)propano-1,2-diol;
- 10 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carbonitrilo;
- (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-9-(2*H*-tetrazol-5-il)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;
- 15 ácido (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9- carboxílico;
- 20 N-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida;
- acetato de 2-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi) metilo;
- 25 N-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)benzamida;
- 4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamida;
- 30 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-carboxamida;
- 2-aminopropanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 35 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 40 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 2-amino-3-metilpentanoato de (2*S*,3*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 45 (S)-2-amino-N-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)propanamida;
- 2-amino-4-metilpentanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 50 2,5-diamino-5-oxopentanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 55 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 2-amino-3-metilpentanoato de (2*S*,3*S*)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 60 2-aminopropanoato de (S)-((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;
- 65 3-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)propanoato de etilo;



2-((4R,4aS,5S,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-5-il)acetonitrilo;

5 ácido 3-(((4R,4aS,5S,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-5-il) propanoico;

ácido 2-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi) acético;

10 1-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-3-metilurea;

15 3-((4R,4aS,5S,6S,7R,7aR,12bS)-5-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)propanoato de etilo;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-ol;

20 N-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida;

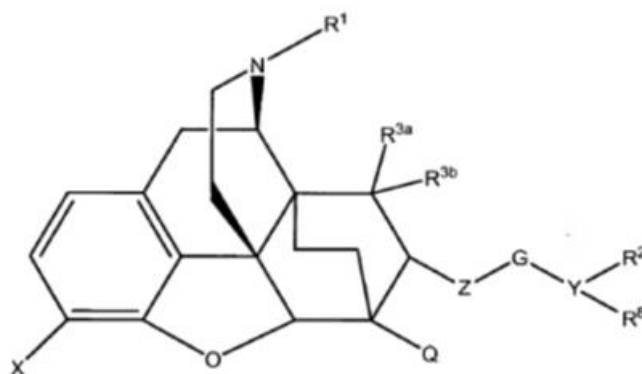
(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-((2H-tetrazol-5-il)metil)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

25 ácido 2-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético;

30 1-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)etano-1,2-diol;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

16. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula III:



(III)

35

en el cual

40 X es OH o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Q es OMe;

Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

45 G es -OC(=O)-;

Y es -CH;

50 R<sup>8</sup> es NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquino-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, bencilo, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH<sub>2</sub>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OH, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), y (cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>))-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son ambos hidrógeno;

m es un número entero 1 o 2;

10

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual

15

(i) X es -OH u -OCH<sub>3</sub> y/o m es 1; y/o

(ii) R<sup>2</sup> es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -fenilo, bencilo, hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dihidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH<sub>2</sub>, y en el cual preferiblemente R<sup>2</sup> es alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH<sub>2</sub>; y/o

20

(iii) R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub> o ciclopropilmetilo.

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

25

19. Un método *in vitro* para la modulación de la función del 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste; y en el cual preferiblemente

30

(i) el compuesto modula la función del receptor  $\mu$ -opioide, y preferiblemente, en el cual el compuesto actúa como un agonista en el receptor  $\mu$ -opioide; o

35

(ii) el compuesto modula la función del receptor ORL-1; y, preferiblemente, en el cual el compuesto actúa como un antagonista en el receptor ORL-1; o

(iii) el compuesto tiene actividad dual como un agonista en el receptor  $\mu$ -opioide y como un antagonista en el receptor ORL-1.

40

20. Un método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

45

21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste, para el uso en el tratamiento, la prevención, o mejora de una afección, en el cual preferiblemente la afección se selecciona entre dolor o estreñimiento.

50

22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste en la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento o la prevención de una afección, en el cual preferiblemente la afección se selecciona entre dolor o estreñimiento.

FIGURA 1

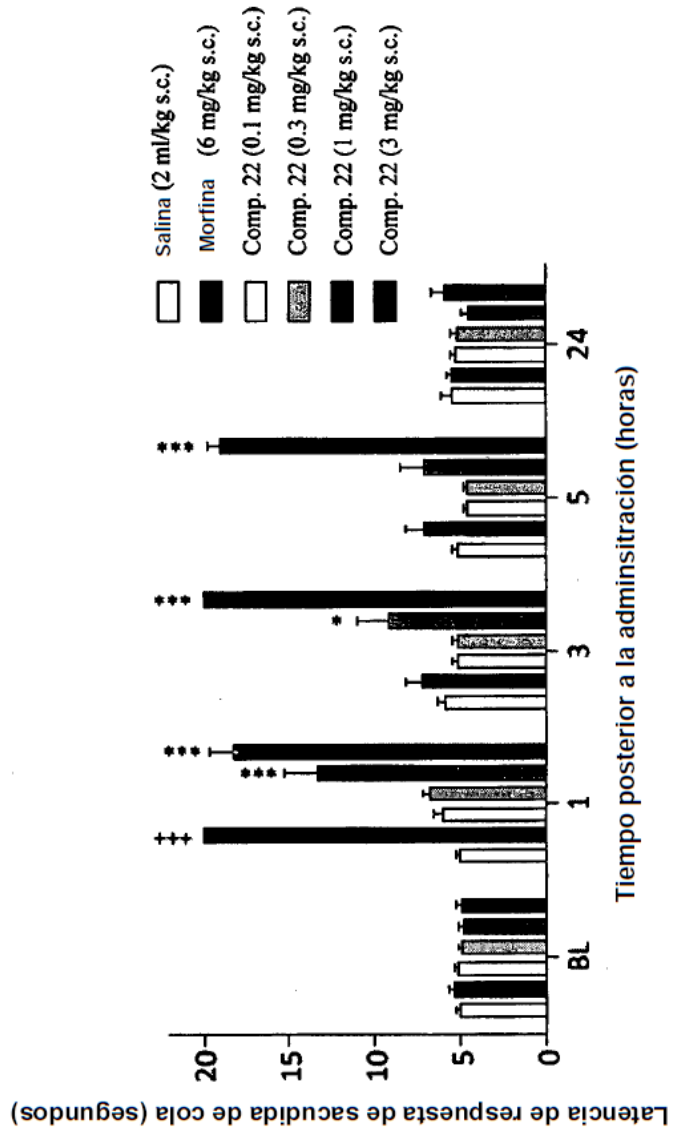


FIGURA 2

