

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 636**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/12** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2013** **PCT/IB2013/001877**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014** **WO2014033530**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2013** **E 13779344 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017** **EP 2888267**

54 Título: **1,3-dioxanomorfidas y 1,3-dioxanocodidas**

30 Prioridad:

**27.08.2012 US 201261693593 P**

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

**26.06.2017**

73 Titular/es:

**RHODES TECHNOLOGIES (100.0%)**  
**498 Washington Street**  
**Coventry, RI 02816, US**

72 Inventor/es:

**REISCH, HELGE, A.**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

ES 2 619 636 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

1,3-dioxanomorfidas y 1,3-dioxanocodidas

## Antecedentes de la invención

## Campo de la invención

- 5 Esta solicitud pertenece al campo de la química médica. La solicitud se refiere a nuevas 1,3-dioxanomorfidas y 1,3-dioxanocodidas, y composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de estos compuestos. La solicitud también se refiere a métodos de fabricación de 1,3-dioxanomorfidas y 1,3-dioxanocodidas, y su uso.

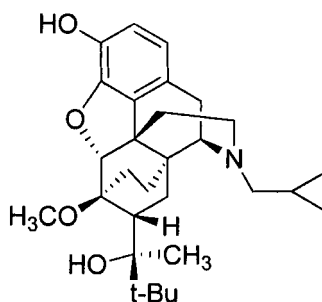
## Descripción de la técnica relacionada

- 10 El dolor es el síntoma más común para el cual los pacientes buscan consejo médico y tratamiento. Aunque el dolor agudo habitualmente es autolimitado, el dolor crónico puede persistir durante 3 meses o más y conducir a cambios significativos en la personalidad del paciente, estilo de vida, capacidad funcional y calidad de vida en general (K.M Foley, Pain, en *Cecil Textbook of Medicine* 100- 107, JC Bennett y F. Plum eds., 20a ed., 1996).

- 15 El dolor tradicionalmente se ha gestionado mediante la administración de un analgésico no opioide (tales como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflunisal o naproxeno), o un analgésico opiáceo (tal como morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona, oximorfona, o buprenorfina).

- Hasta hace poco, había evidencias de tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC), cada clase que tiene subtipos de receptores. Estas clases de receptores se conocen como  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ . Puesto que los opiáceos tienen una alta afinidad por estos receptores, sin ser endógenos para el cuerpo, se ha proseguido con la investigación con el fin de identificar y aislar los ligandos endógenos para estos receptores. Estos ligandos se identificaron como endorfinas, encefalinas y dinorfinas, respectivamente. La experimentación adicional ha conducido a la identificación del receptor (ORL-1) similar al receptor de opioides, que tiene un alto grado de homología con las clases de receptores opioides conocidos. Este receptor descubierto recientemente fue clasificado como un receptor opioide basándose únicamente en motivos estructurales, ya que el receptor no presentaba homología farmacológica. Inicialmente se demostró que los ligandos no selectivos que tienen una alta afinidad por los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  tenían baja afinidad para el receptor ORL-1. Esta característica, junto con el hecho de que aún no se había descubierto un ligando endógeno, condujo al receptor ORL-1 a ser designado como "receptor huérfano".

La buprenorfina, (2S)-2-[17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etanomorfinan-7 $\alpha$ -il]-3,3-dimetilbutan-2-ol, un opioide semi-sintético que tiene la estructura:



- 30 se usa para tratar la adicción a opiáceos, para controlar el dolor agudo moderado en individuos no tolerantes a opioides, y para controlar el dolor crónico moderado. La buprenorfina se clasifica tanto como un orvinol como un thevinol, lo que significa que se puede derivar de cualquiera de la oripavina o de la tebaína. KW Bentley descubrió la buprenorfina utilizando la tebaína como estructura inicial principal. La tebaína es uno de los principales alcaloides de la amapola de Irán (*Papaver bracteatum*). La tebaína también se puede aislar de *Papaver somniferum* que también es una fuente de oripavina (patente de EE.UU. n.º 6.723.894).

- La buprenorfina tiene una afinidad de unión muy alta a los receptores  $\mu$ - y  $\kappa$ -opioides. Tiene actividad agonista parcial en el receptor  $\mu$ -opioide, actividad agonista parcial o completa de los receptores ORL-1/nociceptina y  $\delta$ -opioides, y actividad antagonista competitiva en el receptor  $\kappa$ -opioide. La buprenorfina presenta un efecto analgésico aproximadamente 25 a 40 veces más potente que la morfina (en peso de bajas dosis equivalentes). La buprenorfina se comercializa como formulaciones orales (comprimidos, comprimidos sublinguales, y películas sublinguales), preparaciones parenterales, y parches transdérmicos.

La buprenorfina se diferencia de la mayoría de los alcaloides morfínicos por la presencia de un puente adicional 6,14-etano y un carbinol (alcohol terciario) en la cadena lateral. Este alcohol terciario da lugar a una descomposición

catalizada por ácido de la buprenorfina, que, dependiendo de las condiciones, da como resultado la deshidratación y la formación de impureza EP F (compuesto 2 en Garrett, ER, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 74: 515- 523 (1985)) o el reordenamiento con la pérdida de metanol y la formación de un furanomorfida (desmetoxi-buprenorfina, impureza EP I) (compuesto 1 en Cone, EJ et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 73: 243-246 (1984) y el compuesto 3 en Garrett, ER, et al., supra). La impureza EP I se ha estudiado adicionalmente con otras furanomorfidas restringidas en el anillo (Husbands, S. M., et al., *Bioorganic & Medical Chemistry Letters* 9:831-834 (1999); Cejka, J., et al., *Acta Cryst E* 61: 2274-2276 (2005)). De forma ejemplar, se puede hacer referencia al documento WO 2012/038813 A1 que describe análogos de Buprenorfina y el uso de los mismos en el tratamiento del dolor y trastornos relacionados. Hay una necesidad de derivados de buprenorfina que tengan una sensibilidad disminuida a ácidos, mientras mantienen la actividad farmacológica.

### Breve compendio de la invención

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos representados por las Fórmulas I-XVIII, a continuación, y las sales y solvatos farmacéuticamente de los mismos, a los que se hace referencia colectivamente en esta memoria como "compuestos de la invención" (cada uno se denomina individualmente en lo sucesivo como un "compuesto de la invención").

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención como intermedios de síntesis.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de compuestos de la invención como moduladores de uno o más receptores opioides. Específicamente, la presente divulgación proporciona el uso de compuestos de la invención como moduladores de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$ , y especialmente moduladores de los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$ .

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores de opioides en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de la invención como analgésico para tratar el dolor; o como agente para el tratamiento de la abstinencia a la adicción de alcohol o a las drogas; o como agente para tratar el estreñimiento; o agente para tratar la diarrea (cada uno de dolor, abstinencia de alcohol, abstinencia de drogas, estreñimiento y diarrea que es una "afección").

La presente invención proporciona además compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En ciertas formas de realización, la afección es dolor (incluyendo dolor agudo, dolor crónico (que incluye pero no se limita a, dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor inflamatorio), y el dolor quirúrgico). Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar o prevenir el dolor crónico.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para tratar un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en una mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para modular uno o más receptores de opioides en un paciente en necesidad de dicha modulación, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una o más afecciones en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero, tal como dolor agudo, dolor crónico (que incluye pero no se limita a, dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor inflamatorio), o quirúrgico dolor.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección en un paciente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un paciente, tal como dolor agudo, dolor crónico, o dolor quirúrgico.

La presente invención proporciona además métodos para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar la composición farmacéutica.

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos radiomarcados de la invención y el uso de tales compuestos como radioligandos para su unión a un receptor opioide en ensayos de selección.

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un método para el cribado de un compuesto candidato para la capacidad de unirse a un receptor opioide, que comprende a) la introducción de una concentración fija del compuesto radiomarcado de la invención al receptor en condiciones que permiten la unión del compuesto radiomarcado al receptor para formar un complejo; b) la evaluación del complejo con un compuesto candidato; y c) la determinación de la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

La invención se refiere además a un kit, que comprende un recipiente que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la invención e instrucciones para su uso terapéutico.

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de compuestos de la invención.

Formas de realización y ventajas adicionales de la divulgación se expondrán, en parte, en la descripción que sigue, y se desprenderán de la descripción, o pueden aprenderse por la puesta en práctica de la divulgación. Las formas de realización y ventajas de la divulgación se realizarán y se conseguirán por medio de los elementos y combinaciones particularmente indicadas en las reivindicaciones adjuntas.

Debe entenderse que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplares y explicativas, y no son restrictivas de la invención según se reivindica.

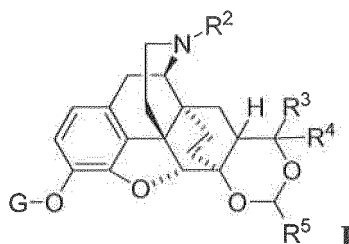
### Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se basa en el uso de compuestos de la invención como moduladores de receptores opioides.

Ciertos compuestos de la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) ya sea central o periféricamente, o ambos. La respuesta farmacodinámica se puede atribuir al compuesto estimulando (agonizando) o inhibiendo (antagonizando) los uno o más receptores. Ciertos compuestos de la invención pueden inhibir (o antagonizar) un receptor opioide, mientras que también estimulan (o agonizan) uno o más de otros receptores. Los compuestos de la invención que tienen actividad agonista pueden ser agonistas totales o parciales. Ciertos compuestos de la invención también modulan el receptor (ORL-1) similar al receptor opioide.

Un aspecto de la invención se basa en el uso de ciertos compuestos de la invención como intermedios de síntesis.

En una forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula I:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG;

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, (cicloalquil) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en el que sus porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

R² es

(a) hidrógeno, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalquenil) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi) carbonilo, o (heteroarilalcoxi) carbonilo, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

$R^3$  y  $R^4$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

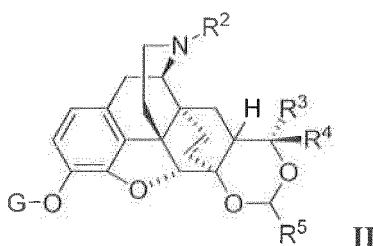
$R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y

$\diagup$  es un enlace sencillo o un doble enlace.

Cuando G es distinto de metilo, los compuestos de la invención están dentro del grupo de 1,3-dioxanomorfidas.

Cuando G es metilo, los compuestos de la invención están dentro del grupo de 1,3-dioxanocodidas.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula II:



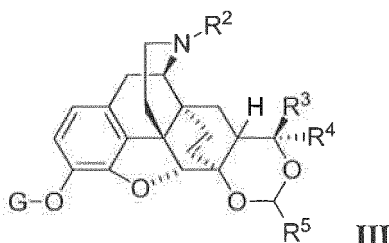
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y

G,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $\diagup$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula I.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula III:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

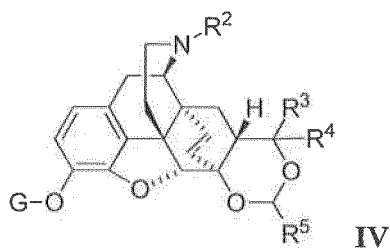
$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno,

heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalquenil) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino carboxi, y alcóxicarbonilo; y

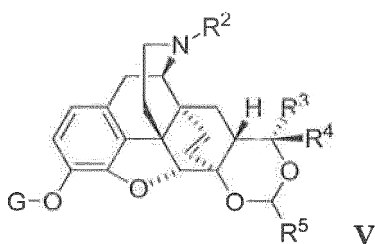
- 5 G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y  $\diagup$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula I.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula IV:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que G, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> y  $\diagup$  son como se define para la Fórmula I.

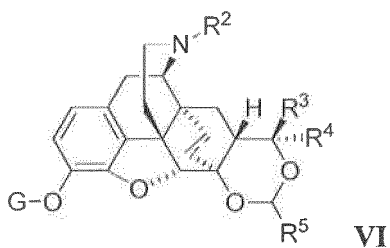
En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula V:



10

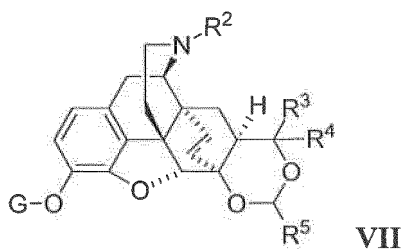
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que G, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> y  $\diagup$  son como se define para la Fórmula II.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula VI:



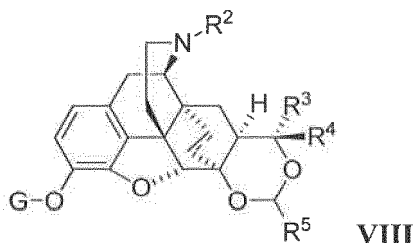
- 15 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que G, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> y  $\diagup$  son como se define para la Fórmula III.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula VII:



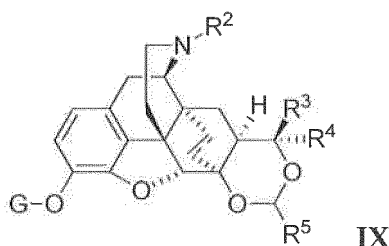
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que G,  $R^1$ - $R^5$  y  $\diagup$  son como se define para la Fórmula I.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula VIII:



5 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que G,  $R^1$ - $R^5$  y  $\diagup$  son como se define para la Fórmula II.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula IX:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que G,  $R^1$ - $R^5$  y  $\diagup$  son como se define para la Fórmula III.

10 En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que G es  $R^1$ .

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que G es  $R^1$  y  $R^1$  es hidrógeno.

15 En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que G es  $R^1$  y  $R^1$  es alquilo, alquenilo, o alquinilo. En una forma de realización,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , o alquinilo  $C_{2-4}$ . En otra forma de realización,  $R^1$  es metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *tert*-butilo, *iso*-butilo o *sec*-butilo, y ventajosamente  $R^1$  es metilo. En otra forma de realización,  $R^1$  es etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, o *sec*-butenilo. En otra forma de realización,  $R^1$  es etinilo, propinilo, butinilo, o 2-butinilo.

20 En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que G es  $R^1$  y  $R^1$  es (cicloalquil) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en el que el cicloalquilo, heterociclo, arilo, o porciones heteroarilo de los mismos están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo.

25 Grupos (cicloalquil) alquilo adecuados para  $R^1$  incluyen grupos cicloalquilo  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ). En cierta forma de realización,  $R^1$  es un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), en el que la porción cicloalquilo está opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo. En otra forma de realización,  $R^1$  es ciclopropilalquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentilalquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexilalquilo ( $C_{1-4}$ ), en el que la porción cicloalquilo está opcionalmente sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste

30 en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino ( $C_{1-4}$ ), dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ . En otra forma de realización,  $R^1$  es (ciclopropil) metilo, 2-(ciclopropil) etilo o 3-(ciclopropil) propilo no sustituido.

35 Grupos (heterociclo) alquilo adecuados para  $R^1$  incluyen heterocicloalquilo ( $C_{1-4}$ ) de 5 o 6 miembros, en los que la porción heterociclo está opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y preferentemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ . En otra forma de realización,  $R^1$  es heterocicloalquilo ( $C_{1-4}$ ) no sustituido de 5 o

6 miembros, tal como 4-morfolinilalquilo ( $C_{1-4}$ ).

Grupos arilalquilo adecuados para R<sup>1</sup> incluyen grupos aril alquilo (C<sub>1-4</sub>) en los que la porción arilo está opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcoxicarbonilo; y preferentemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>. En otra forma de realización, R<sup>1</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> alquilo (C<sub>1-4</sub>) sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>. En otra forma de realización, R<sup>1</sup> es bencilo, fenetilo, o naftilmétilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, bromo, yodo, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino, dimetilamino, carboxi, metoxicarbonilo, y etoxicarbonilo. En otra forma de realización, R<sup>1</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> alquilo (C<sub>1-4</sub>) no sustituido, tal como bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, naftilmétilo, 2-naftiletilo, 3-naftilpropilo, y 4-naftilbutilo; normalmente bencilo y fenetilo, y especialmente bencilo.

Los grupos heteroarilalquilo adecuados para  $R^1$  incluyen grupos heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ) en los que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, y alcocixarbonilo; y preferentemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxilo, y alcocixarbonilo  $C_{1-4}$ . En otra forma de realización,  $R^1$  es heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ) de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxilo, y alcocixarbonilo  $C_{1-4}$ ; y normalmente cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-2}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-2}$ , dialquilamino ( $C_{1-2}$ ), carboxilo, y alcocixarbonilo  $C_{1-2}$ . En otra forma de realización,  $R^1$  es heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ) de 5 o 6 miembros que contiene N, y especialmente heteroarilalquilo ( $C_{1-2}$ ), tal como piridinilmetilo (piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo o piridin-4-ilmetilo), en el que la porción heteroarilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, bromo, yodo, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino, dimetilamino, carboxilo, metocixarbonilo, y etocixarbonilo. En otra forma de realización,  $R^1$  es heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ) no sustituido de 5 o 6 miembros que contiene N, y especialmente heteroarilalquilo ( $C_{1-2}$ ), tal como piridinilmetilo (piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo o piridin-4-ilmetilo).

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que R<sup>2</sup> es hidrógeno, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, o carboxamido. En este aspecto de la invención, preferentemente R<sup>2</sup> es hidrógeno, ciano, alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CON(H)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, o -CON(H)Ph.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que  $R^2$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi) carbonilo, o (heteroarilalcoxi) carbonilo, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), cicloalqueno  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{1-4}$ ) de 5 o 6 miembros, arilalquilo ( $C_{1-4}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ) de 5 o 6 miembros, arilo alcoxi ( $C_{1-4}$ ) carbonilo, o heteroarilo alcoxi ( $C_{1-4}$ ) carbonilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo. En otra forma de realización,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, (cicloalquil)  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), (cicloalqueno)  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{1-4}$ ) de 5 o 6 miembros, arilo  $C_{6-10}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ) de 5 o 6 miembros, arilo  $C_{6-10}$  alcóxicarbonilo ( $C_{1-4}$ ), heteroarilo  $C_{6-10}$  alcóxicarbonilo ( $C_{1-4}$ ) de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ , y preferentemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metóxicarbonilo, y etóxicarbonilo. En otra forma de realización,  $R^2$  es (cicloalquil)  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ) o (cicloalqueno)  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), y especialmente (cicloalquil)  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), tal como ciclopropilalquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentilalquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexilalquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ , y preferentemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metóxicarbonilo, y etóxicarbonilo. En otra forma de realización,  $R^2$  es (ciclopropil) metilo, 2-(ciclopropil) etilo o 3-(ciclopropil) propilo no sustituido.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I.

IV y VII, en las que  $R^3$  y  $R^4$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), cicloalqueno  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{1-4}$ ), arilalquilo ( $C_{1-4}$ ), y heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ), en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcocicarbonilo. En este aspecto de la invención, preferentemente  $R^3$  y  $R^4$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y alqueno  $C_{2-6}$ , en el que los grupos alquilo  $C_{1-6}$  y alqueno  $C_{2-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcocicarbonilo; y más normalmente  $R^3$  y  $R^4$  son ambos alquilo  $C_{1-6}$  no sustituidos.

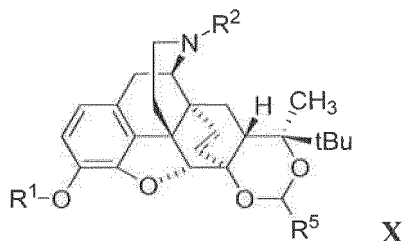
En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II, III, V, VI, VIII, y IX, en las que  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), cicloalqueno  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{1-4}$ ), arilalquilo ( $C_{1-4}$ ), y heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ), en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcocicarbonilo; y  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), cicloalqueno  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{1-4}$ ), arilalquilo ( $C_{1-4}$ ), y heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ), en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcocicarbonilo. En una forma de realización,  $R^3$  y  $R^4$  son iguales. En otra forma de realización,  $R^3$  y  $R^4$  son diferentes. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II, III, V, VI, VIII, e IX, en las que  $R^3$  es metilo y  $R^4$  es *terc*-butilo.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), cicloalqueno  $C_{3-7}$  alquilo ( $C_{1-4}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{1-4}$ ), arilalquilo ( $C_{1-4}$ ), y heteroarilalquilo ( $C_{1-4}$ ), en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcocicarbonilo. En otra forma de realización,  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo, arilo, y heteroarilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcocicarbonilo. Preferentemente,  $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3, sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcocicarbonilo  $C_{1-4}$ ; y más preferentemente  $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o fenilo.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que  $\text{---}$  es un enlace sencillo.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que  $\text{=}$  es un doble enlace.

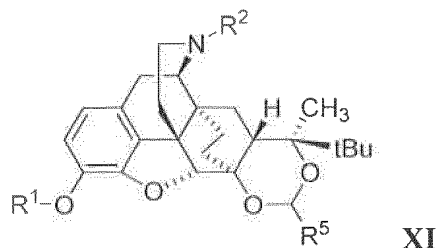
En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula V, en la que G es  $R^1$ ,  $R^3$  es metilo y  $R^4$  es *terc*-butilo, representado por la Fórmula X:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $\text{---}$  son como se define para la Fórmula V.

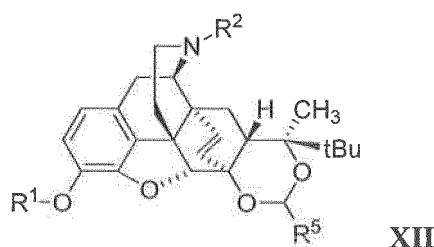
En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula X, en la que  $\text{---}$  es un

enlace sencillo, representado por la Fórmula XI:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula X, en la que  es un doble enlace, representado por la Fórmula XII:

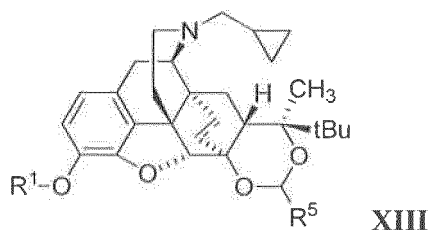


y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas X-XII, en las que:

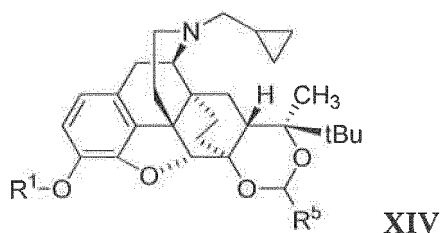
- 10 R¹ es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o bencilo;  
 R² es alquenilo C<sub>2-6</sub>, ciclopropilalquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopentilalquilo (C<sub>1-4</sub>), o ciclohexilalquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno, seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, y alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; y  
 R⁵ es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo.
- 15 En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas X-XII, en las que R² es alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido o ciclopropilalquilo (C<sub>1-4</sub>) no sustituido, y R¹ y R⁵ son como se ha definido anteriormente para las Fórmulas X-XII.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula X, en la que R² es (ciclopropil) metilo representado por la Fórmula XIII:



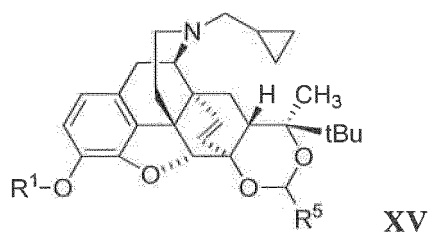
- 20 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R¹, R⁵, y  son como se define para la Fórmula X.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula XIII, en la que  es un enlace simple representado por la Fórmula XIV:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula XIII.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula XIII, en la que es un enlace doble, representados por la Fórmula XV:



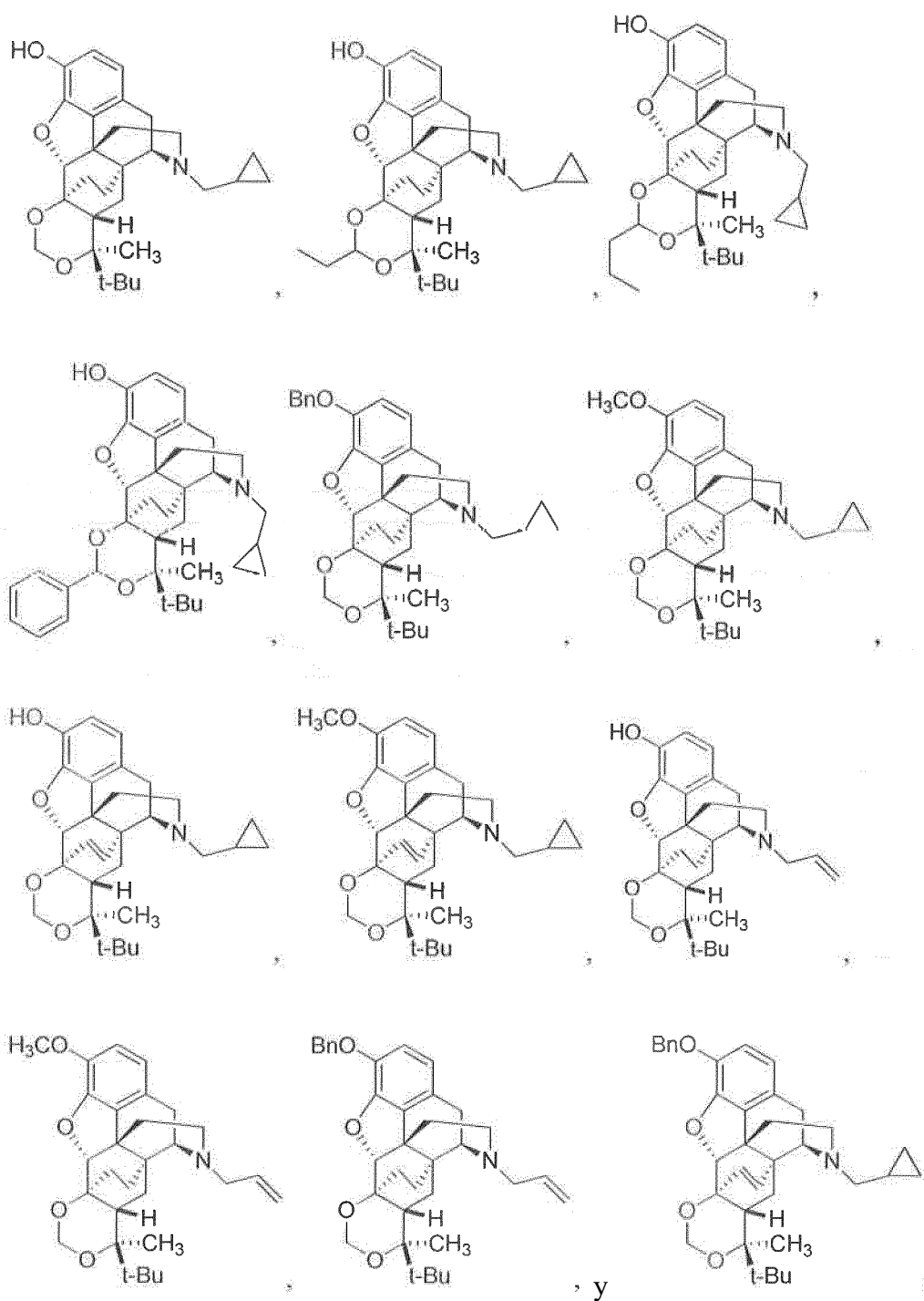
5

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula XIII.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas XIII-XV, en las que R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o bencilo; y R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

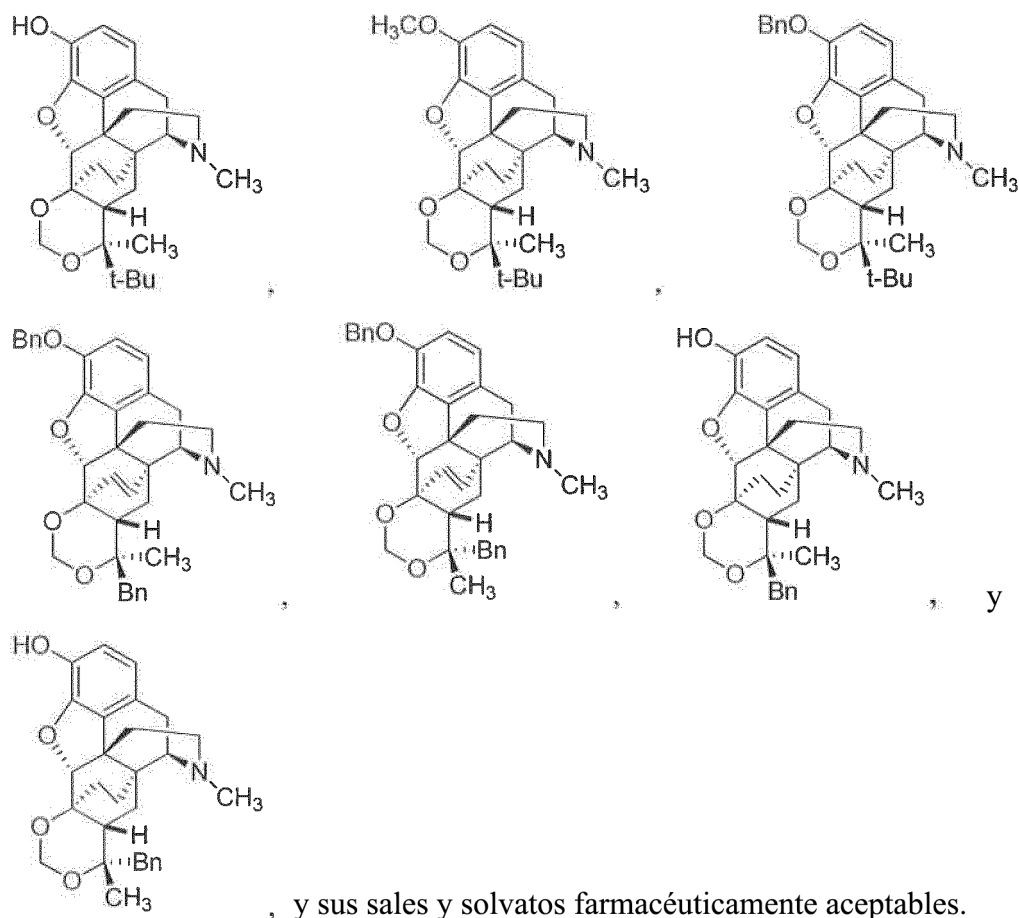
- 10 En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas XIII-XV, en las que R<sup>2</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido o ciclopropilalquilo (C<sub>1-4</sub>) no sustituido, y R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente para las Fórmulas XIII-XV.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención incluyen:



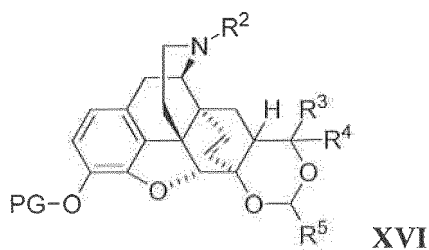
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención incluyen:



En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX, en las que G es un grupo protector de hidroxilo PG.

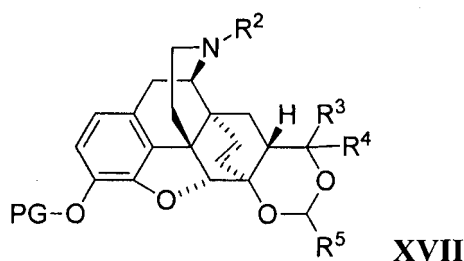
En otra forma de realización, los compuestos de la invención están representados por la Fórmula XVI:



5

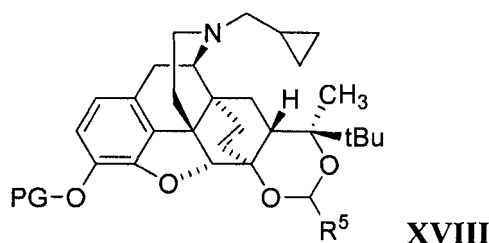
en la que  $R^2$ - $R^5$  y  $\text{PG}$  son como se define para la Fórmula I anterior y PG es un grupo protector de hidroxilo. Definiciones adecuadas y preferibles para  $R^2$ - $R^5$  son las descritas anteriormente para los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-IX.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención están representados por la Fórmula XVII:



en la que  $R^2$ - $R^5$  y  $\text{PG}$  son como se define para la Fórmula I anterior y  $\text{PG}$  es un grupo protector de hidroxilo. Definiciones adecuadas y preferibles para  $R^2$ - $R^5$  son las descritas anteriormente para los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VI.

- 5 En otra forma de realización, los compuestos de la invención están representados por la Fórmula XVIII:



en la que  $R^5$  y  $\text{PG}$  son como se define para la Fórmula I anterior y  $\text{PG}$  es un grupo protector de hidroxilo. Definiciones adecuadas y preferibles para  $R^5$  son las descritas anteriormente para los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VI y XII-XV.

- 10 Grupos protectores de hidroxilo adecuados para  $\text{PG}$  son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, cualquier grupo protector de hidroxilo adecuado desvelado en Wuts, PGM & Greene, TW, *Protective Groups in Organic Synthesis de Greene*, 4ª Ed., Pp. 16-430 (J. Wiley & Sons, 2007), incorporado en su totalidad en este documento por referencia. El término "grupo protector de hidroxilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que bloquea (es decir, protege) la funcionalidad hidroxil mientras se llevan a cabo las reacciones sobre otros grupos funcionales o partes de la molécula. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con la selección, unión, y escisión de los grupos protectores y apreciarán que en la técnica son conocidos muchos grupos protectores diferentes, y la idoneidad de un grupo protector o de otro que depende del esquema sintético particular previsto. Los grupos protectores de hidroxil adecuados generalmente se pueden introducir y retirar de forma selectiva utilizando condiciones de reacción suaves que no interfieren con otras partes de los compuestos en cuestión. Estos grupos protectores pueden introducirse o retirarse en una etapa conveniente usando métodos conocidos en la técnica. En la técnica se conocen las propiedades químicas de tales grupos, los métodos para su introducción y eliminación y se pueden encontrar, por ejemplo, en Greene, TW y Wuts, PGM, arriba. Grupos protectores de hidroxil adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 5.952.495, Solicitud Pub. de patente de Estados Unidos n.º 2008/0312411, WO 2006/035195 y WO 98/02033, que se incorporan en su totalidad en el presente documento. Grupos protectores de hidroxil adecuados incluyen los grupos metoximetilo, tetrahidropirano, *tert*-butilo, alilo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, acetilo, pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), y el grupo p-metoxibencilo.

- 30 Será evidente para una persona experta en la técnica a la vista de esta divulgación que ciertos grupos incluidos en las definiciones de  $R^1$  y  $\text{PG}$  se solapan, tal como *tert*-butilo, bencilo, etc., y, por lo tanto, ciertos compuestos de la invención que tienen grupos  $R^1$  que actúan como grupos protectores de hidroxilo pueden ser farmacéuticamente activos tal como se describe en el presente documento.

En una forma de realización, el grupo protector de hidroxilo  $\text{PG}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo) alquilo, acilo, sililo, y carbonato, cualquiera de los cuales que están opcionalmente sustituidos.

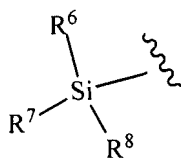
- 35 En otra forma de realización, el grupo protector de hidroxilo  $\text{PG}$  es un grupo alquilo, normalmente un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, y adecuadamente metilo o *tert*-butilo no sustituido.

En otra forma de realización, el grupo protector de hidroxilo  $\text{PG}$  es un grupo arilalquilo. Los grupos arilalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo no sustituido, grupos bencilo sustituidos, tales como p-metoxibencilo, y naftilmetilo.

En otra forma de realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo heterociclo, tal como tetrahidropirano sustituido o tetrahidropirano opcionalmente sustituido.

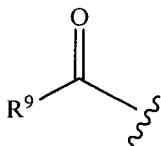
En otra forma de realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo (heterociclo) alquilo. Grupos (heterociclo) alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, grupos 4-morfolinilalquilo ( $C_{1-4}$ ), tales como, 2-(4-morfolinil) etilo.

En otra forma de realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo sililo. El término "sililo" tal como se emplea en el presente documento se refiere al grupo que tiene la estructura siguiente:



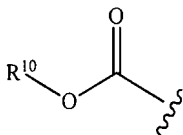
en la que  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil) alquilo, o arilalquilo, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido. En una forma de realización, el grupo sililo es trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, o triisopropilsililo.

En otra forma de realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo acilo. El término "acilo" tal como se emplea en el presente documento se refiere a la estructura siguiente:



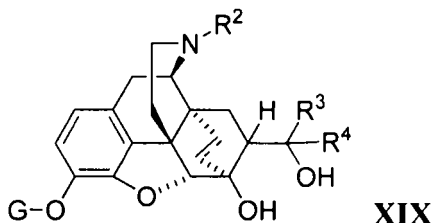
en la que  $R^9$  es alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil) alquilo, o arilalquilo, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido. El grupo acilo puede ser, por ejemplo, alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  (tal como, por ejemplo, acetilo), arilcarbonilo (tal como, por ejemplo, benzoilo), levulinoilo, o pivaloilo. En otra forma de realización, el grupo acilo es benzoilo.

En otra forma de realización, el grupo protector de hidroxilo es un grupo carbonato. El término "carbonato" tal como se emplea en el presente documento se refiere a la siguiente estructura:



en la que  $R^{10}$  es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil) alquilo, o arilalquilo, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido. Normalmente,  $R^{10}$  es alquilo  $C_{1-10}$  (por ejemplo, 2,4-dimetilpent-3-ilo), alquenilo  $C_{2-6}$  (por ejemplo, etenilo o prop-2-enilo, es decir, alilo), cicloalquilo  $C_{3-12}$  (por ejemplo, adamantilo), fenilo, o bencilo. En una forma de realización, el grupo carbonato es benciloxicarbonilo.

La presente invención también se refiere a la preparación de compuestos de la invención. En consecuencia, la presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-XV, que comprende hacer reaccionar el diol correspondiente, tal como un compuesto de Fórmula XIX



en la que G y  $R^2$ - $R^4$  son como se han definido anteriormente, con  $(R^5CH_2)_2SO$ , en la que  $R^5$  es como se define por cualquiera de las Fórmulas I-XV, en presencia de un haluro de trialquilsililo y un disolvente aprótico, para dar compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-XV.

En una forma de realización,  $R^5$  en  $(R^5CH_2)_2SO$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquenilo  $C_{3-7}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado

independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ . En otra forma de realización,  $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o fenilo.

En otra forma de realización, dicho  $(R^5CH_2)_2SO$  se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, di (n-propil) sulfóxido, di (n-butil) sulfóxido, y dibencilsulfóxido.

- 5 Normalmente, el haluro de trialquilsililo es un haluro de tri (alquil  $C_{1-6}$ ) sililo, y más normalmente un haluro de tri (alquil  $C_{1-4}$ ) sililo. En una forma de realización, el haluro de trialquilsililo se selecciona del grupo que consiste en cloruro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo, yoduro de trimetilsililo, o una combinación de los mismos.

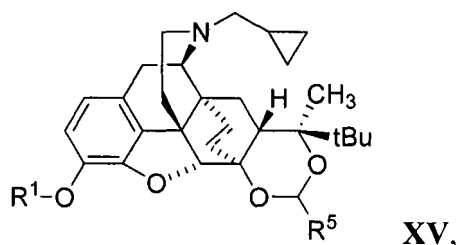
10 El disolvente aprótico puede ser cualquier disolvente que sea incapaz de actuar como donador de protones. Disolventes apróticos adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno ( $CH_2Cl_2$ ), cloroformo ( $CH_3Cl$ ), tolueno y acetonitrilo. En una forma de realización, el disolvente aprótico es tetrahidrofurano.

El proceso de la presente invención se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente  $0^\circ C$  a aproximadamente  $40^\circ C$ , y por lo general el proceso se realiza a temperatura ambiente. Preferentemente, el proceso de la presente invención se lleva a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura de aproximadamente  $20^\circ C$  a aproximadamente  $25^\circ C$ .

- 15 En otra forma de realización,  $R^2$  en el compuesto de Fórmula XIX es ciclopropilalquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentilalquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexilalquilo ( $C_{1-4}$ ), cualquiera de los cuales que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ . En otra forma de realización,  $R^3$  y  $R^4$  en el compuesto de Fórmula XIX cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y alqueno  $C_{2-6}$ , en el que los grupos alquilo  $C_{1-6}$  y alqueno  $C_{2-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo.
- 20

En otra forma de realización, el proceso de la presente invención proporciona compuestos de la invención en los que G es  $R^1$ . En otra forma de realización, el proceso de la presente invención proporciona compuestos de la invención representados por la Fórmula XV:

25



en la que  $R^1$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente. Ventajosamente,  $R^1$  es hidrógeno.

Los sustituyentes opcionales unidos a anillos arilo, fenilo y heteroarilo cada uno ocupa la posición de un átomo de hidrógeno que de otro modo estaría presente en cualquier posición de los anillos arilo, fenilo o heteroarilo.

- 30 Grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Grupos alquilo útiles se seleccionan entre grupos alquilo  $C_{1-10}$  de cadena lineal y de cadena ramificada. Grupos alquilo  $C_{1-10}$  típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, entre otros. En una forma de realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan entre grupos alquilo  $C_{1-14}$  de cadena lineal y grupos alquilo  $C_{3-6}$  de cadena ramificada. Grupos alquilo  $C_{1-6}$  típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, entre otros. En una forma de realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan entre grupos alquilo  $C_{2-6}$  de cadena lineal y grupos alquilo  $C_{3-6}$  de cadena ramificada. Grupos alquilo  $C_{2-6}$  típicos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, entre otros. En una forma de realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan entre grupos alquilo  $C_{1-4}$  de cadena lineal y grupos alquilo  $C_{3-4}$  de cadena ramificada. Grupos alquilo  $C_{1-4}$  típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo.

35

40

Grupos cicloalquilo útiles se seleccionan entre grupos de hidrocarburos cíclicos saturados que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ ) o el número de átomos de carbono designado. En una forma de realización, el cicloalquilo tiene uno o dos anillos. En otra forma de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo  $C_3-C_8$ . Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina y adamantilo.

45

Grupos cicloalqueno útiles se seleccionan entre grupos de hidrocarburos cíclicos parcialmente insaturados (es

- decir, que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen de uno a tres anillos que tienen de cuatro a doce átomos de carbono (es decir, cicloalqueno  $C_4-C_{12}$ ) o el número de átomos de carbono designado. En una forma de realización, el cicloalqueno tiene uno o dos anillos. En otra forma de realización, el cicloalqueno es un cicloalqueno  $C_3-C_8$ . En una forma de realización, el grupo cicloalqueno contiene un doble enlace. Los ejemplos de grupos cicloalqueno que contienen un doble enlace incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo y ciclodecenilo. En otra forma de realización, el grupo cicloalqueno contiene dos dobles enlaces. Preferentemente, los grupos cicloalqueno que contienen dos dobles enlaces tienen de cinco a doce átomos de carbono (es decir, cicloalcadieno  $C_5-C_{12}$ ). Grupos cicloalqueno ejemplares que tienen dos dobles enlaces incluyen ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, ciclooctadienilo, ciclononadienilo, y ciclodecadienilo.
- Grupos alqueno útiles se seleccionan entre grupos alqueno  $C_{2-6}$  de cadena lineal y de cadena ramificada, preferentemente alqueno  $C_{2-4}$ . Grupos alqueno  $C_{2-6}$  típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, *sec*-butenilo, pentenilo, y hexenilo. Grupos alqueno  $C_{2-4}$  típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, y *sec*-butenilo.
- Los grupos alquino útiles se seleccionan entre grupos alquino  $C_{2-6}$  de cadena lineal y de cadena ramificada, preferentemente alquino  $C_{2-4}$ . Grupos alquino  $C_{2-6}$  típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo, y hexinilo. Grupos alquino  $C_{2-4}$  típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, y 2-butinilo.
- Grupos haloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con uno o más de flúor, cloro, bromo o yodo (por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, y triclorometilo).
- Grupos hidroxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, tales como grupos monohidroxialquilo y dihidroxialquilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo, y especialmente hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxio-1-metilpropilo, y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo).
- Grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi y deciloxi).
- Grupos alcóxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos alcoxi mencionados anteriormente (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, propoximetilo, *iso*-propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, butoximetilo, *terc*-butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo, y pentiloximetilo).
- Grupos haloalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos haloalquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, y 2,2,2-trifluoroetoxi).
- Grupos (cicloalquil) alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente (por ejemplo, (ciclopropil) metilo, 2-(ciclopropil) etilo, (ciclopropil) propilo, (ciclobutil) metilo, (ciclopentil) metilo y (ciclohexil) metilo).
- Grupos (cicloalquenoil) alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquenoil mencionados anteriormente (por ejemplo, (ciclobutenilo) metilo, 2-(ciclobutenilo) etilo, (ciclobutenilo) propilo, (ciclopentenilo) metilo, (ciclohexenilo) metilo, y (ciclopentadienilo) metilo).
- Grupos arilo útiles son arilo  $C_{6-14}$ , especialmente arilo  $C_{6-10}$ . Grupos arilo  $C_{6-14}$  típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo, y fluorenilo, más preferentemente grupos fenilo, naftilo, y bifenilo.
- Grupos ariloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos arilo mencionados anteriormente (por ejemplo, fenoxi).
- Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente (por ejemplo, bencilo y fenetilo).
- Grupos aralquilo o arilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos arilalquilo mencionados anteriormente (por ejemplo, benciloxi).
- Grupos (arilalcoxi) carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos arilalcoxi mencionados anteriormente (por ejemplo, (benciloxi) carbonilo).
- El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se emplea en el presente documento, se refiere a grupos que

tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, con 6, 10 o 14 electrones  $\pi$  compartidos en una disposición cíclica, y que contienen átomos de carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, o 4 átomos de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzo [b] tienilo, nafto [2,3-b] tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo, y fenoxazinilo. Los grupos heteroarilo típicos incluyen tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo y 1H-imidazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo y tetrazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-il y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo).

Los grupos heteroarilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente (por ejemplo, (2-il-tien) metilo, 2-furilmetilo, (pirrol-1-il) metilo y 2-(1H-pirrol-2-il) etilo).

Grupos heteroarilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.

Grupos (heteroarilalcoxi) carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos heteroarilalcoxi anteriormente mencionados.

Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se usan en el presente documento para significar sistemas de anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, saturados o parcialmente insaturados, que consisten en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, y S, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno, y en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. En una forma de realización, el anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros es un anillo no aromático saturado o insaturado. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo de 3 a 7 miembros puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Ejemplos de los anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, y benzodiacepinas.

Grupos (heterociclo) alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heterocíclico mencionados anteriormente (por ejemplo, (pirrolidin-2-il) metilo, (pirrolidin-1-il) metilo, (piperidin-1-il) metilo, (morfolin-1-il) metilo, (2-oxooxazolidin-4-il) metilo, 2-(2-oxooxazolidin-4-il) etilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il) metilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il) etilo, y (2-oxo-imidazolidin-1-il) propilo).

Tal como se usa en el presente documento, el término "amino" o "grupo amino" se refiere a  $-NH_2$ .

Grupos aminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con uno o más grupos amino.

Grupos diaminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con dos grupos amino.

Grupos alquilamino y dialquilamino útiles son  $-NHR^{11}$  y  $-NR^{11}R^{12}$ , respectivamente, en las que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  cada uno se selecciona independientemente de un grupo alquilo  $C_{1-10}$ .

Tal como se usa en el presente documento, el término "aminocarbonilo" se refiere a  $-C(=O)NH_2$ .

Grupos alquilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo, es decir,  $-C(=O)-$ , sustituido con cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente.

Grupos alcoxicarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos alcoxi mencionados

anteriormente (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, *iso*-butoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, y pentiloxicarbonilo).

Grupos arilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente (por ejemplo, benzoílo).

- 5 Grupos alquilcarbonilo o aciloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilcarbonilo mencionados anteriormente.

Grupos alquilcarbonilamino o acilamino útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilcarbonilo mencionados anteriormente unidos a un nitrógeno amino, tales como metilcarbonilamino.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término "carboxamido" se refiere a un radical de fórmula  $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ , en la que  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$  opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. Grupos carboxamido ejemplares incluyen  $-CONH_2$ ,  $-CON(H)CH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ , y  $-CON(H)Ph$ .

- 15 Grupos alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo útiles son cualquiera de los grupos carboxamido mencionados anteriormente, en los que  $R^{13}$  es H y  $R^{14}$  es alquilo  $C_{1-10}$  o en el que  $R^{13}$  y  $R^{14}$  cada uno se selecciona independientemente de un grupo alquilo  $C_{1-10}$ , respectivamente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sulfonamido" se refiere a un radical de fórmula  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ , en la que  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$  opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. Grupos sulfonamido ejemplares incluyen  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2N(H)CH_3$ , y  $-SO_2NPh(H)$ .

- 20 Grupos mercaptoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con un grupo  $-SH$ .

Tal como se usa en el presente documento, el término "carboxi" se refiere a  $-COOH$ .

Grupos carboxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  mencionados anteriormente sustituidos con  $-COOH$ .

Tal como se usa en el presente documento, los términos "hidroxilo" o "hidroxi" se refieren a  $-OH$ .

- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a  $-CN$ .

Tal como se usa en el presente documento, el término "ureido" se refiere a  $-NH-C(=O)-NH_2$ .

Tal como se usa en el presente documento, el término "azido" se refiere a  $-N_3$ .

- 30 El término "temperatura ambiente", como se usa en este documento significa la temperatura del entorno. La temperatura ambiente en el interior es la misma que la temperatura de una sala, que es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

- 35 El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento en relación con una cantidad medida, se refiere a variaciones normales en la cantidad medida, como era de esperar por el experto en la técnica que realiza la medición y ejerce un nivel de atención en consonancia con el objetivo de la medición y la precisión del equipo de medición. Por lo general, el término "aproximadamente" incluye el número recitado  $\pm 10\%$ . Por lo tanto, "aproximadamente 10" significa de 9 a 11.

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

- 40 Los sustituyentes opcionales sobre grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indique lo contrario, incluyen uno o más grupos, por lo general 1, 2, o 3 grupos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), arilo, heterociclo, cicloalquilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilalquilo ( $C_{1-6}$ ), arilo alquenilo ( $C_{2-6}$ ), arilalquinilo ( $C_{2-6}$ ), cicloalquilalquilo ( $C_{1-6}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-6}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-6}$ ), carboxialquilo ( $C_{1-6}$ ), alcoxi alquilo ( $C_{1-6}$ ), nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxil, tiol, alquilcarbonilo, ariloxi, aralquilo ( $C_{1-6}$ ), carboxamido, sulfonamido, azido, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi ( $C_{1-6}$ ), carboxi, aminocarbonilo,  $(=O)$ , y grupos mercaptoalquilo ( $C_{1-6}$ ) mencionados anteriormente. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen halo, haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-6}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxil, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi ( $C_{1-6}$ ), y amino.

- 50 Los compuestos de la invención abarcan todas las sales de los compuestos descritos de Fórmulas I-XVIII. La presente invención incluye, preferentemente, todas las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos. Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales

como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

Las sales de adición de ácido se pueden formar mezclando una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético, o similares. Las sales básicas se pueden formar mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

Los compuestos de la invención también abarcan solvatos de cualquiera de los compuestos descritos de Fórmulas I-XVIII. Los solvatos normalmente no alteran significativamente la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato" como se usa en el presente documento es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente invención con una molécula disolvente tal como, por ejemplo, un disolvente, monosolvato o hemisolvato, en el que la relación de molécula de disolvente a compuesto de la presente invención es de aproximadamente 5:1, de aproximadamente 2:1, de aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 1:1 o de aproximadamente 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos se puede aislar el solvato, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Por lo tanto, "solvato" abarca tanto la fase en solución como solvatos aislables. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como no solvatadas de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-XVIII. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos, en el que la molécula de disolvente es agua. Los solvatos pueden funcionar normalmente como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira et al., *J. Pharmaceut. Sci.*, 93 (3): 601-611 (2004), que describe la preparación de los solvatos del fluconazol con acetato de etilo y con agua. La preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos, y similares se describen por C.E. van Tonder et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5 (1): Artículo 12 (2004), y A.L. Bingham et al., *Chem. Commun.*: 603-604 (2001). Un proceso típico no limitante de preparación de un solvato implicaría la disolución de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-XVIII en un disolvente deseado (orgánico, agua, o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, tal como de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C, a continuación enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y el aislamiento de los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Se pueden utilizar técnicas analíticas tales como espectroscopía de infrarrojos para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

Los compuestos de la invención también abarcan los profármacos de cualquiera de los compuestos descritos de Fórmulas I-XVIII. Tal como se usa en el presente documento, los profármacos se consideran cualquier vehículo unido covalentemente que libera el fármaco original activo *in vivo*. En general, tales profármacos serán un derivado funcional de un compuesto de Fórmula I-XVIII que es fácilmente convertible *in vivo*, por ejemplo, al ser metabolizado, en el compuesto requerido de Fórmula I-XVIII. Los procesos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen en, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed, Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A", K. Widder et al. eds., Vol. 112 en *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs", Capítulo 5 (pp. 113-191) en *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard et al., *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard et al., *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); y Kakeya et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984). Los ejemplos no limitantes de profármacos incluyen ésteres o amidas de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-XVIII que tienen hidroxialquilo o aminoalquilo como sustituyente, y éstos se pueden preparar por reacción de tales compuestos parentales con anhídridos tales como anhídrido succínico.

Los compuestos de la invención se pueden marcar con isótopos (es decir, radio-marcado). Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente, y, preferentemente,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica en vista de esta divulgación. Por ejemplo, se pueden preparar compuestos tritidos de la invención introduciendo tritio en el compuesto particular mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir la reacción de un precursor sustituido con halógeno adecuado de un compuesto de la invención con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado tal como Pd/C en presencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritidos se pueden encontrar en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. 1, *Labeled Compounds (Parte A)*, Capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados con  $^{14}\text{C}$  se pueden preparar mediante el empleo de materiales de partida que tienen un carbono  $^{14}\text{C}$ .

Los compuestos marcados isotópicamente de la invención, así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, se pueden utilizar como radioligandos para detectar la unión de los compuestos a un receptor opioide. Por ejemplo, un compuesto radiomarcado de la invención se puede utilizar para caracterizar la unión específica de un compuesto de ensayo o candidato al receptor. Los ensayos de unión que utilizan tales compuestos radiomarcados pueden proporcionar una alternativa *in vitro* a la experimentación con animales para la evaluación de las relaciones estructura química-actividad. Por ejemplo, el ensayo del receptor se puede realizar a una concentración fija de un compuesto marcado de la invención y a concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo en un ensayo de competición. En una forma de realización no limitante, la presente invención proporciona un método para el cribado de un compuesto candidato para la capacidad de unirse a un receptor opioide, que comprende a) la introducción de una concentración fija del compuesto radiomarcado al receptor en condiciones que permiten la unión del compuesto radiomarcado al receptor para formar un complejo; b) la evaluación del complejo con un compuesto candidato; y c) la determinación de la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas, tales como epímeros. La presente invención pretende abarcar el uso de todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales se pueden separar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica a la vista de la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. También está previsto que todos los tautómeros estén englobados por la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno del otro (diastereoisómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

El término "epímero" se refiere a diastereómeros que tienen configuración opuesta en solo uno de dos o más centros estereogénicos tetraédricos presentes en las respectivas entidades moleculares.

El término "centro estereogénico" es un átomo que porta grupos de tal manera que un intercambio de cualquiera de los dos grupos conduce a un estereoisómero.

Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa, en el que el enantiómero hace girar el plano de la luz polarizada en una dirección y su compuesto imagen especular hace girar el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los términos "un" y "una" se refieren a uno o más.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la administración de una terapia en una cantidad, manera o modo eficaces para mejorar una afección, síntoma o parámetro asociado con un trastorno o para prevenir la progresión de un trastorno, ya sea a un grado estadísticamente significativo o en un grado detectable para un experto en la técnica. Una cantidad, manera o modo eficaces puede variar en función del sujeto y se puede adaptar al paciente.

Términos abiertos, tales como "incluir", "que incluye", "contener", "que contiene" y la similares significan "que comprende".

Tal como se usa en el presente documento, los compuestos que se unen a receptores e imitan los efectos reguladores de ligandos endógenos se definen como "agonistas". Los compuestos que se unen a receptores y solo son parcialmente eficaces como agonistas se definen como "agonistas parciales". Los compuestos que se unen a un receptor, pero no producen efecto regulador, sino que más bien bloquean la unión de ligandos al receptor se definen como "antagonistas". (Ross y Kenakin, "Cap. 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*, 10ª Ed. (J. G. Hardman, L. E. Limbird y A. Goodman-Gilman eds., 2001)).

En ciertas formas de realización, el compuesto de la invención es un agonista en uno o más del receptor  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$ . En ciertas formas de realización no limitantes, el compuesto de la invención produce menos efectos secundarios y/o efectos secundarios menos graves que los compuestos opioides analgésicos disponibles actualmente cuando se administra en dosis que producen niveles equivalentes de analgesia y/o anti-hiperalgesia.

- En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con al menos otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede ser, pero no se limita a, agonista  $\mu$ -opioide, un analgésico no opioide, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la Cox-II, un antiemético, un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , un agente anticancerígeno, o una mezcla de los mismos.
- Los compuestos de la invención se unen de forma muy potente a los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$  y/o  $\delta$  así como al receptor ORL-1. Los compuestos de la invención pueden ser moduladores de los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$  y/o  $\delta$ , y por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden utilizar/administrar para tratar, o mejorar, o para la profilaxis del dolor.
- En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$ .
- En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son agonistas parciales de los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$ .
- En otras formas de realización, los compuestos de la invención son agonistas de los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$ .
- Los compuestos de la invención que son antagonistas del receptor  $\mu$ -opioide o agonistas de receptor  $\kappa$ -opioide, o de ambos, se pueden utilizar/administrar para tratar o mejorar el estreñimiento. Los compuestos de la invención que son agonistas de receptor  $\mu$ -opioide se pueden utilizar/administrar para tratar o mejorar la diarrea.
- El dolor agudo incluye, pero no se limita a, dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor post-traumático, dolor relacionado con enfermedad aguda, y dolor relacionado con procedimientos diagnósticos, manipulaciones ortopédicas, e infarto de miocardio. Dolor agudo en el contexto perioperatorio incluye el dolor debido a una enfermedad preexistente, el procedimiento quirúrgico, por ejemplo, asociado a drenajes, sondas de pecho o nasogástricas, o complicaciones, o una combinación de fuentes relacionadas con la enfermedad y con el procedimiento. El dolor crónico incluye, pero no se limita a, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor artrósico asociado a cáncer metastático, neuralgia trigeminal, neuralgia aguda herpética y postherpética, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor por quemadura, y otras formas de neuralgia, y síndromes de dolor neuropático e idiopático.
- El dolor crónico o dolor neuropático es un estado de enfermedad heterogénea con una etiología poco clara. En el dolor crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor surge generalmente por una lesión en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado con lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, dolor fantasma, causalgia, y distrofia simpática refleja y dolor lumbar. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en que los pacientes sufren sensaciones de dolor anormal que se pueden describir como dolor espontáneo, quemazón superficial continua y/o dolor profundo. El dolor puede ser provocado por hiperalgesia por calor, frío, y mecánica o por alodinia por calor, frío, y mecánica.
- El dolor neuropático puede ser causado por lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero no se limita a dolor por traumatismo de los nervios periféricos, infección por virus herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembros, y vasculitis. El dolor neuropático también está causado por daño de los nervios por alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias de vitaminas. El dolor neuropático incluye pero no se limita a dolor causado por lesión nerviosa tal como, por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.
- Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como agente para tratar la abstinencia de la adicción al alcohol o adicción a las drogas; y para tratar o mejorar el estreñimiento y la diarrea.
- La presente invención también se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I-XV definidas, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores de opioides (por ejemplo, cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente) en un animal que padece dicho trastorno.
- Además, la presente invención se refiere a un método para modular, en particular activar, uno o más receptores de opioides en un animal en necesidad del mismo, método que comprende administrar al animal dicho al menos un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I-XV definidas, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- La presente invención también se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I-XV definidas, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento, en particular un medicamento para modular, en particular activar, uno o más receptores opioides, en un animal en necesidad del mismo.

El grupo alcohol terciario en la buprenorfina es sensible a condiciones ácidas. Por lo tanto, la buprenorfina se descompone en medio ácido formando la impureza EP F (Garret, ER, et al., *supra*) o desmetoxi-buprenorfina, impureza EP I (Cone, EJ, et al., *supra*). Se ha comprobado que los compuestos de la invención son estables en ciertas condiciones en las que la buprenorfina se descompondría. Se midió la velocidad de descomposición de la buprenorfina y el compuesto 3, preparado en el Ejemplo 1 a continuación, en condiciones ácidas después de tener cada uno de los compuestos disueltos en agua en presencia de 9 equivalentes molares de HCl a 45 °C. La descomposición se siguió para 1 y 7 días. Se descubrió que el compuesto 3 se mantenía esencialmente estable en condiciones en las que el 9 % de la buprenorfina se descompone después de 1 día y el 20 % después de 7 días, lo que indica por tanto que el compuesto 3 tiene una disminución de la sensibilidad hacia los ácidos cuando se compara a la buprenorfina.

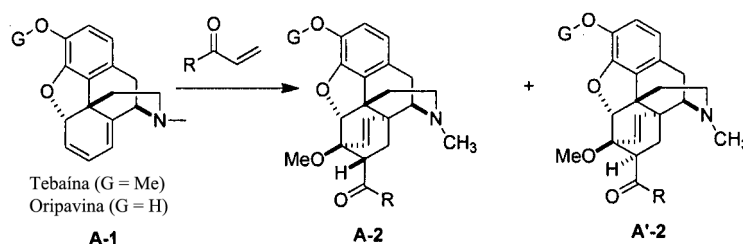
#### Síntesis de los compuestos

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la técnica a la vista de esta divulgación. Por ejemplo, los compuestos de Fórmulas I-XVIII se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas. Se describen métodos adicionales de síntesis y se ilustran en los ejemplos de trabajo expuestos a continuación.

La síntesis de los compuestos por lo general comienza con una reacción de Diels-Alder de la tebaína o la oripavina con, por ejemplo, una cetona de vinilo con la formación de dos epímeros de los materiales de partida para la preparación de compuestos de la invención, A-2 y A'-2 (Esquema 1).

#### Esquema 1

Síntesis de los  $\alpha$ -epímeros A-2 y  $\beta$ -epímeros A'-2 de los materiales de partida para la preparación de compuestos de la invención

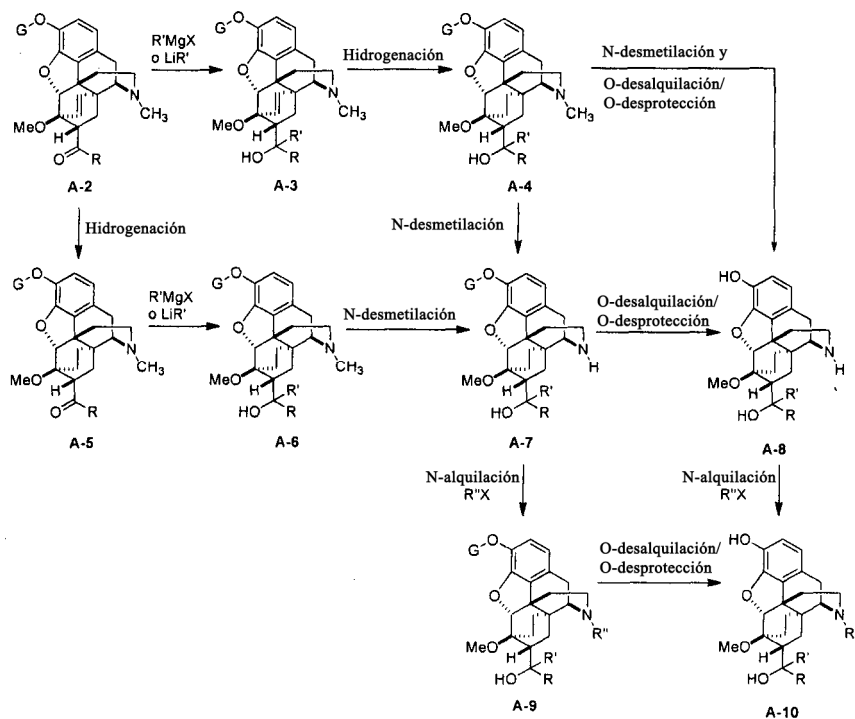


En el Esquema 1, G es  $R^1$  o un grupo protector de hidroxilo tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I, y R es como se ha definido anteriormente para  $R^3$  o un grupo que se puede convertir en  $R^3$ .

Los epímeros A-2 y A'-2 se pueden sintetizar y separar por métodos descritos en la técnica, por ejemplo, en Marton J., et al., *Synthetic Communications* 25(6):829-848 (1995), y Bentley, K. W., *Journal of American Chemical Society* 89(13):3267-3273 (1967). Por lo general, como componente principal se forma el epímero alfa ( $\alpha$ ) A-2. La cetona A-2 o A'-2 se puede convertir adicionalmente a través de una serie de transformaciones, que puede incluir hidrogenación, N- y/o O-desmetilación, Grignard o adición de alquil-litio tal como se muestra en el Esquema 2 a continuación, como se describe, por ejemplo, en Bentley, K. W., et al., *Journal of American Chemical Society* 89(13):3273-3280 (1967); Bentley, K. W., y Hardy, D. G., *Journal of American Chemical Society* 89(13):3281-3292 (1967); y Marton, J., et al., *Monatshefte für Chemie* 125:1229-1239 (1994).

## Esquema 2

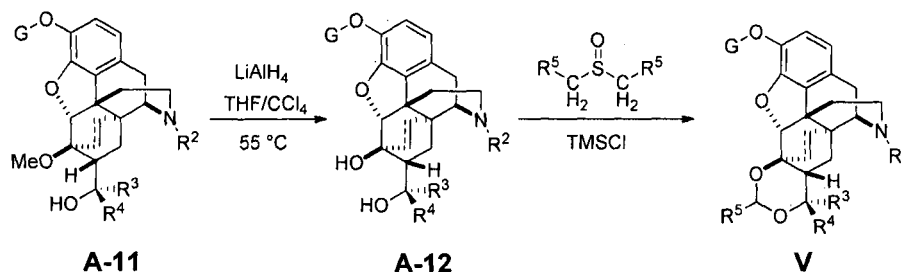
Esquema general de síntesis de compuestos intermedios para la preparación de compuestos de la invención ( $\alpha$ -epímeros)



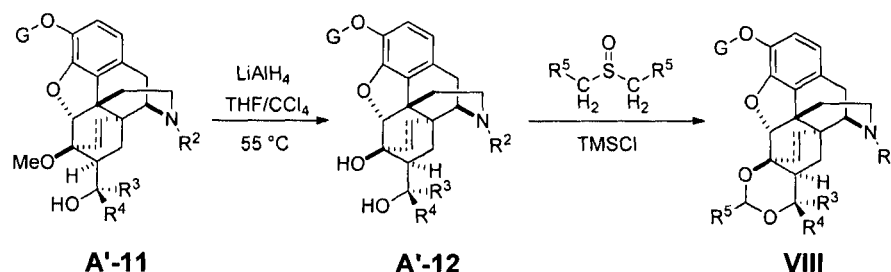
- 5 En el Esquema 2, G es  $R^1$  o un grupo protector de hidroxilo PG como se ha definido anteriormente para la Fórmula I, R y  $R'$  son como se ha definido anteriormente para  $R^3$  y  $R^4$ , respectivamente, o son grupos funcionales que se pueden convertir en  $R^3$  o  $R^4$ .  $R''$  es como se ha definido anteriormente para  $R^2$  o un grupo que se puede convertir en  $R^2$ . X es halógeno o tosilato. Los beta ( $\beta$ ) epímeros correspondiente se pueden preparar de forma análoga a partir del compuesto A'-2. El orden de las etapas descritas en el Esquema 2 se puede cambiar como se desee. Por
- 10 ejemplo, la etapa de N-desmetilación se puede realizar primero antes de la etapa de hidrogenación o de la reacción de Grignard. Los compuestos insaturados correspondientes se pueden preparar según el Esquema 2 omitiendo la etapa de hidrogenación. Los compuestos de N-alquilo correspondientes, y especialmente los compuestos de N-metilo, se pueden preparar según el Esquema 2, por ejemplo, omitiendo la etapa de N-desmetilación y la etapa de N-alquilación.
- 15 El Esquema 3 describe una síntesis general de los compuestos de la invención:

## Esquema 3

Síntesis general de los compuestos de la invención



Epímeros C7:

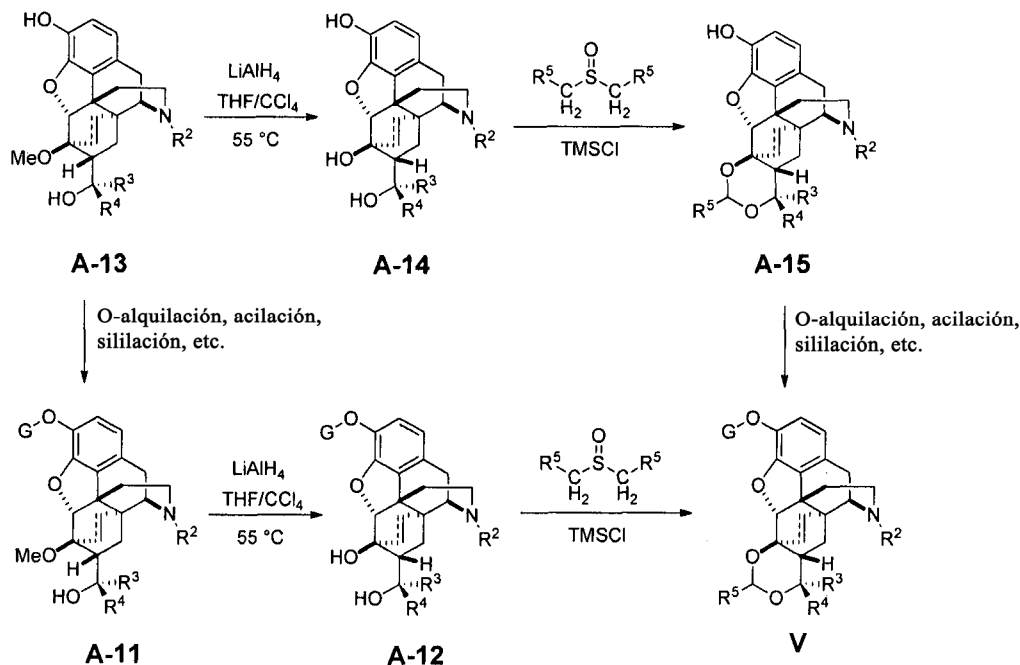


En el Esquema 3, G, R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, y  $\text{R}^5\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-R}^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. (R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO (tal como DMSO) proporciona compuestos de Fórmulas V y VIII, en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno. Cuando se usa (R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO, en la que R<sup>5</sup> es distinto de hidrógeno, en lugar de DMSO, se obtienen compuestos de las Fórmulas V y VIII, en las que R<sup>5</sup> es como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. La reacción con (R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO se puede llevar a cabo, por ejemplo, a temperatura ambiente en THF. En lugar de TMSCl, se pueden utilizar N-bromosuccinimida (NBS), cloruro de fosfonilo (POCl<sub>3</sub>), y cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>). Además, la reacción con TMSCl opcionalmente se puede llevar a cabo en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina. El grupo protector se puede eliminar fácilmente como se desee como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de Fórmulas V y VIII, y los compuestos intermedios A-11, A'-11, A-12, y A'-12, se pueden modificar opcionalmente por transformaciones químicas posteriores, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 4 a continuación. Los dioles A-12 y A-14 se pueden preparar a partir de derivados de buprenorfina por desmetilación del grupo metoxi en la posición 6 del anillo de morfinano por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Breeden, SW, et al., *Helvetica Chimica Acta* 82:1978-1980 (1999). Los acetales (A-15 y V) se pueden preparar a partir de los dioles siguiendo procedimientos descritos en la técnica, por ejemplo, en Hanessian, S., et al., *Journal of American Chemical Society* 94 (25): 8929- 8931 (1972); Bal, B. S, y Pinnick, HW, *J. Org. Chem.* 44: 3727-3728 (1979); Gu, Z.-M., et al., *J. Org. Chem.* 59: 5162-5172 (1994); y Queiroz, EF, et al., *Tetrahedron Letters* 40: 697-700 (1999). Se ha comprobado que el alcohol terciario es lábil a ácidos y, por lo tanto, los dioles se hacen reaccionar preferentemente en condiciones no ácidas, por ejemplo con DMSO, u otro sulfóxido, y TMSCl. En condiciones de formación de acetal convencional, que generalmente son ácidas, el material de partida diol se descompone de manera análoga a la descomposición de la buprenorfina en condiciones ácidas.

## Esquema 4

Ejemplos de modificaciones del grupo G



- En el Esquema 4, G,  $R^2$ - $R^5$ , y  $\text{---}$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. Las modificaciones de O-alkilación, acilación, sililación, etc., se pueden realizar por métodos conocidos en la técnica. La reacción con  $(\text{R}^5\text{CH}_2)_2\text{SO}$  se puede llevar a cabo, por ejemplo, a temperatura ambiente en THF. Los beta ( $\beta$ ) epímeros correspondientes se pueden preparar de forma análoga a partir del compuesto A'-12.

Protocolos de ensayo *in vitro*Procedimientos del ensayo de unión al receptor  $\mu$ -opiode:

- Ensayos de unión de desplazamiento de la dosis de radioligando para los receptores  $\mu$ -opioides que utilizan [ $^3\text{H}$ ]-diprenorfina 0,3 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT), con 5 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500  $\mu\text{l}$  de tampón de unión ( $\text{MgCl}_2$  10 mM, EDTA 1 mM, 5 % de DMSO, HEPES 50 mM, pH 7,4). Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de 96 pocillos profundos de polipropileno durante 2 horas a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida sobre placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT), remojadas previamente en polietilenimina al 0,5 % usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), seguido de la realización de tres lavados de filtración con 500  $\mu\text{l}$  de tampón de unión enfriado con hielo. Las placas de filtración se secaron posteriormente a  $50^\circ\text{C}$  durante 2-3 horas. Se añadió el cóctel de centelleo BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) (50  $\mu\text{l}$ /pocillo), y las placas se sometieron a recuento usando un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron utilizando las funciones de ajuste de la curva de competición por un sitio en GraphPad PRISM™ v. 3.0 o superior (San Diego, Calif.), o una función interna para el ajuste de la curva de competición por un sitio.

- Datos de unión al receptor de  $\mu$ -opiode: En general, cuanto menor sea el valor de  $K_i$ , más eficaces serán los compuestos de la invención en el tratamiento o la prevención del dolor u otra afección. Normalmente, los compuestos de la invención muestran una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1000 o menos para la unión a los receptores  $\mu$ -opioides. En una forma de realización, los compuestos de la invención muestran una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 300 o menos para la unión a los receptores  $\mu$ -opioides. En otra forma de realización, los compuestos de la invención muestran una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 100 o menos para la unión a los receptores  $\mu$ -opioides. En otra forma de realización, los compuestos de la invención muestran una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10 o menos para la unión a los receptores  $\mu$ -opioides. En aún otra forma de realización, los compuestos de la invención muestran una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1 o menos para la unión a los receptores  $\mu$ -opioides. En aún otra forma de realización, los compuestos de la invención muestran una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 0,1 o menos para la unión a los receptores  $\mu$ -opioides.

Procedimientos de ensayo funcional del receptor  $\mu$ -opioide: Se realizaron ensayos funcionales de [ $^{35}$ S] GTP $\gamma$ S utilizando membranas del receptor  $\mu$  recién descongeladas preparadas internamente a partir de una línea celular que expresa el receptor opioide  $\mu$  recombinante en HEK293 o adquiridos de una fuente comercial (Perkin Elmer, Shelton, CT). Las reacciones de ensayo se prepararon añadiendo secuencialmente los siguientes reactivos al tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo (concentraciones finales indicadas): proteína de membrana (0,026 mg/ml), saponina (10 mg/ml), GDP (3 mM) y [ $^{35}$ S] GTP $\gamma$ S (0,20 nM; Perkin Elmer, Shelton, CT). La solución de membrana preparada (190  $\mu$ l/pocillo) se transfirió a placas de 96 pocillos llanos de polipropileno que contienen 10  $\mu$ l de soluciones madre concentradas 20  $\times$  de agonista [D-Ala<sup>2</sup>, N-metil-Phe<sup>4</sup> Gly-ol<sup>5</sup>]-encefalina (DAMGO) preparada en dimetilsulfóxido (DMSO). Las placas se incubaron durante 30 minutos a aproximadamente 25 °C con agitación. Las reacciones se terminaron mediante filtración rápida sobre placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), seguido por tres lavados de filtración con 200  $\mu$ l de tampón de lavado enfriado con hielo (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50 °C durante 2-3 horas. Se añadió el cóctel de centelleo BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) (50  $\mu$ l/pocillo) y las placas se sometieron a recuento usando un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidal en GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para un ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidal no lineal.

Datos funcionales del receptor  $\mu$ -opioide: CE<sub>50</sub>  $\mu$  GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor  $\mu$ -opioide. Normalmente, los compuestos de la invención presentan una CE<sub>50</sub>  $\mu$  GTP (nM) de aproximadamente 5000 o menos. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención presentan una CE<sub>50</sub>  $\mu$  GTP (nM) de aproximadamente 2000 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos.

La E<sub>max</sub>  $\mu$  GTP (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto en relación con el efecto provocado por DAMGO, un agonista  $\mu$  convencional. En general, el valor E<sub>max</sub>  $\mu$  GTP (%) mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor u otras afecciones. Normalmente, los compuestos de la invención presentan una E<sub>max</sub>  $\mu$  GTP (%) mayor de aproximadamente el 10 %; o mayor de aproximadamente el 20 %. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención presentan una E<sub>max</sub>  $\mu$  GTP (%) mayor de aproximadamente el 50 %; o mayor de aproximadamente el 65 %; o mayor de aproximadamente el 75 %; o mayor de aproximadamente el 85 %; o mayor de aproximadamente el 100 %.

Procedimientos del ensayo de unión al receptor  $\kappa$ -opioide: Se prepararon membranas de células HEK-293 que expresan el receptor opioide kappa ( $\kappa$ ) recombinante humano o una línea de células que expresan naturalmente el receptor opioide kappa por lisis de las células en tampón hipotónico enfriado con hielo (MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/placa de 10 cm), seguido de homogeneización con un triturador de tejidos/mano de mortero de Teflón. Las membranas se recogieron por centrifugación a 30.000  $\times$  g durante 15 min a 4 °C y los sedimentos se resuspendieron en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Las alícuotas de las membranas del receptor  $\kappa$  se almacenaron a -80 °C.

Ensayos de desplazamiento de la dosis de radioligando utilizado [ $^3$ H]-U69.593 0,4 nM (GE Healthcare, Piscataway, NJ; 40 Ci/mmol) con 15  $\mu$ g de proteína de membrana (receptor opioide  $\kappa$  recombinante expresado en células HEK293; preparación interna) en un volumen final de 200  $\mu$ l de tampón de unión (5 % de DMSO, base Trizma 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de naloxona no marcada o U69.593 10 mM. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 hora a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Las reacciones de unión se terminaron mediante filtración rápida sobre placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT) remojadas previamente en el 0,5 % de polietilimina (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), seguido de cinco lavados de filtración con 200  $\mu$ l de tampón de unión enfriado con hielo. Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50 °C durante 1-2 horas. Se añadieron 50  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se sometieron a recuento en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos de unión al receptor  $\kappa$ -opioide: En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención muestran una K<sub>i</sub> (nM) para los receptores  $\kappa$  de aproximadamente 10.000 o más (que, para los propósitos de esta invención, se interpreta como que no presenta unión a los receptores  $\kappa$ ). Ciertos compuestos de la invención muestran una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para receptores  $\kappa$ . En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención muestran una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o aproximadamente 5000 o menos; o aproximadamente 1000 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 para receptores  $\kappa$ .

Procedimientos de ensayo funcional del receptor  $\kappa$ -opioide:

Se llevaron a cabo ensayos de unión funcionales [ $^{35}$ S] GTP $\gamma$ S como sigue. Se preparó solución de membrana de

receptor opioide  $\kappa$  añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,026  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  de proteína de membrana  $\kappa$  (interna), 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de saponina, GDP 3  $\mu\text{M}$  y [ $^{35}\text{S}$ ] GTP $\gamma\text{S}$  0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190  $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ ) se transfirió a placas de 96 pocillos llanos de polipropileno que contienen 10  $\mu\text{l}$  de soluciones madre concentradas 20  $\times$  de agonista preparadas en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25  $^{\circ}\text{C}$  con agitación. Las reacciones se terminaron mediante filtración rápida sobre placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200  $\mu\text{l}$  de tampón de unión enfriado con hielo ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  10 mM,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50  $^{\circ}\text{C}$  durante 2-3 horas. Se añadieron 50  $\mu\text{l}/\text{pocillo}$  de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se sometieron a recuento en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos funcionales del receptor  $\kappa$ -opioide:

La  $\text{CE}_{50}$   $\kappa$  GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor  $\kappa$ . Ciertos compuestos de la invención presentan una  $\text{CE}_{50}$   $\kappa$  GTP (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor opioide  $\kappa$ . En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención presentan una  $\text{CE}_{50}$   $\kappa$  GTP (nM) 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.

El  $\text{E}_{\text{max}}$   $\kappa$  GTP (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto en relación con el efecto provocado por U69.593. Ciertos compuestos de la invención presentan un  $\text{E}_{\text{max}}$   $\kappa$  GTP (%) mayor de aproximadamente el 1 %; o mayor de aproximadamente el 5 %; o mayor de aproximadamente el 10 %; o mayor de aproximadamente el 20 %. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención presentan un  $\text{E}_{\text{max}}$   $\kappa$  GTP (%) mayor de aproximadamente el 50 %; o mayor de aproximadamente el 75 %; o mayor de aproximadamente el 90 %; o mayor de aproximadamente el 100 %.

Procedimientos del ensayo de unión del receptor  $\delta$ -opioide: Los procedimientos del ensayo de unión del receptor  $\delta$ -opioide se pueden llevar a cabo de la siguiente manera. Ensayos de desplazamiento de la dosis radioligando puede ser [ $^3\text{H}$ ]-Naltrindol 0,3 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT; 33,0 Ci/mmol) con 5  $\mu\text{g}$  de proteína de membrana (Perkin Elmer, Shelton, CT) en un volumen final de 500  $\mu\text{l}$  de tampón de unión ( $\text{MgCl}_2$  5 mM, 5 % de DMSO, base Trizma 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de naloxona 25  $\mu\text{M}$  no marcada. Todas las reacciones se llevan a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 hora a una temperatura de unos 25  $^{\circ}\text{C}$ . Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida sobre placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT) Remojo previamente en 0,5 % de polietilenimina (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), seguido de cinco lavados de filtración con 500  $\mu\text{l}$  de tampón de unión enfriado con hielo. A continuación, las placas de filtración se secaron a 50  $^{\circ}\text{C}$  durante 1-2 horas. Se añaden 50  $\mu\text{l}/\text{pocillo}$  de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se sometieron a recuento en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos de unión del receptor  $\delta$ -opioide: En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención pueden presentar una  $K_i$  (nM) para los receptores  $\delta$  de aproximadamente 10.000 o más (que, para los fines de esta invención, se interpreta como que no presenta unión a los receptores  $\delta$ ). Ciertos compuestos de la invención pueden presentar una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para receptores  $\delta$ . En una forma de realización, los compuestos de la invención pueden presentar una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 9000 o menos para los receptores  $\delta$ . En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden presentar una  $K_i$  (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 para los receptores  $\delta$ . En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden presentar una  $K_i$  (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 para los receptores  $\delta$ .

Procedimientos de ensayo funcional del receptor  $\delta$ -opioide:

Se pueden llevar a cabo ensayos de unión funcionales de [ $^{35}\text{S}$ ] GTP $\gamma\text{S}$  de la siguiente manera. Se prepara solución de membrana de receptor opioide  $\delta$  añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,026  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  de proteína de membrana  $\delta$  (Perkin Elmer, Shelton, CT), 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de saponina, GDP 3  $\mu\text{M}$  y [ $^{35}\text{S}$ ] GTP $\gamma\text{S}$  0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190  $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ ) se transfiere a placas de 96 pocillos llanos de polipropileno que contienen 10  $\mu\text{l}$  de soluciones madre concentradas 20  $\times$  de agonista preparadas en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25  $^{\circ}\text{C}$  con agitación. Las reacciones se terminaron mediante filtración rápida sobre placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200  $\mu\text{l}$  de tampón de unión enfriado con hielo ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  10 mM,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  10 mM, pH 7,4). A continuación, las placas de filtración se secaron a 50  $^{\circ}\text{C}$  durante 1-2 horas. Se añaden 50

µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se sometieron a recuento en un Packard Top-count durante 1 min/pocillo.

Datos funcionales del receptor  $\delta$ -opioide: La  $CE_{50}$   $\delta$  GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor  $\delta$ . Ciertos compuestos de la invención pueden presentar una  $CE_{50}$   $\delta$  GTP (nM) de aproximadamente 20.000 o menos; o aproximadamente 10.000 o menos. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención pueden presentar una  $CE_{50}$   $\delta$  GTP (nM) de aproximadamente 3500 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos; o de aproximadamente 500 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 90 o menos; o de aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 25 o menos; o de aproximadamente 10 o menos.

El  $E_{max}$   $\delta$  GTP (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto en relación con el efecto provocado por la met-enkefalina. Ciertos compuestos de la invención pueden presentar una  $E_{max}$   $\delta$  GTP (%) mayor de aproximadamente el 1 %; o mayor de aproximadamente el 5 %; o mayor de aproximadamente el 10 %. En una forma de realización, los compuestos de la invención pueden presentar un  $E_{max}$   $\delta$  GTP (%) mayor de aproximadamente el 30 %. En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden presentar un  $E_{max}$   $\delta$  GTP (%) mayor de aproximadamente el 50 %; o mayor de aproximadamente el 75 %; o mayor de aproximadamente el 90 %. En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden presentar un  $E_{max}$   $\delta$  GTP (%) mayor de aproximadamente el 100 %.

Procedimiento de ensayo de unión al receptor ORL-1: Se pueden preparar membranas de células recombinantes HEK-293 que expresan el receptor similar al receptor de opioides humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) mediante la lisis de células en tampón hipotónico enfriado con hielo ( $MgCl_2$  2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/placa de 10 cm) seguido por homogeneización con una trituradora de tejidos/mano de mortero de Teflón. Las membranas se recogieron por centrifugación a  $30.000 \times g$  durante 15 min a 4 °C, y los sedimentos se resuspendieron en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinan usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 se almacenan a -80 °C.

Ensayos de unión del radioligando (cribado y desplazamiento de la dosis) utilizan [ $^3H$ ]-nociceptina 0,1 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT; 87,7 Ci/mmol) con 12 µg de proteína de membrana en un volumen final de 500 µl de tampón de unión ( $MgCl_2$  10 mM, EDTA 1 mM, 5 % de DMSO, HEPES 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de nociceptina 10 nM no marcada (American Peptide Company). Todas las reacciones se llevan a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos profundas durante 1 h a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida sobre placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT) remojadas previamente en polietilenimina al 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), seguido por tres lavados de filtración con 500 µl de tampón de unión enfriado con hielo. A continuación, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante 2-3 horas. Se añaden 50 µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se sometieron a recuento en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos de los experimentos de cribado y del desplazamiento de la dosis se analizan usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de curvas en GraphPad PRISM™, v. 3.0 o superior, respectivamente, o una función interna para el ajuste de la curva de competición por un sitio.

Datos de unión al receptor ORL-1: Ciertos compuestos de la invención pueden tener una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 5000 o menos. En una forma de realización, ciertos compuestos de la invención pueden tener una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1000 o menos. En una forma de realización, ciertos compuestos de la invención pueden tener una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 500 o menos. En otras formas de realización, los compuestos de la invención pueden tener una  $K_i$  (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 aún otras formas de realización, los compuestos de la invención pueden tener una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos.

Procedimiento de ensayo del receptor funcional ORL-1: Se puede preparar membranas de células recombinantes HEK-293 que expresan el receptor humano similar al receptor de opioide (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) mediante la lisis de células en tampón hipotónico enfriado con hielo ( $MgCl_2$  2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/placa de 10 cm) seguido por homogeneización con una trituradora de tejidos/mano de mortero de Teflón. Las membranas se recogieron por centrifugación a  $30.000 \times g$  durante 15 min a 4 °C, y los sedimentos se resuspendieron en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinan usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 se almacenan a -80 °C.

Los ensayos de unión de [ $^{35}S$ ] GTP $\gamma$ S funcionales se llevan a cabo como sigue. Se prepara una solución de membrana ORL-1 añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,026 µg/µl de Proteína de membrana ORL-1, 10 µg/ml de saponina, GDP 3 µM y [ $^{35}S$ ] GTP $\gamma$ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM,  $MgCl_2$  10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µl/pocillo) se transfiere a placas de 96 pocillos llanos de polipropileno que contienen 10 µl de soluciones madre concentradas  $20 \times$  de agonista/preparados nociceptina en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente con agitación. Las

reacciones se terminaron mediante filtración rápida sobre placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 µl de tampón de unión enfriado con hielo (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM, pH 7,4). A continuación, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante 2-3 horas. Se añaden 50 µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se sometieron a recuento en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidal en GraphPad PRISM v. 3.0 o superior, o una función interna para el ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidal no lineal.

Datos funcionales del receptor ORL-1: La CE<sub>50</sub> ORL-1 GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención que tienen una alta afinidad de unión (es decir, bajo valor de K<sub>i</sub>) pueden tener una CE<sub>50</sub> ORL-1 GTP (nM) mayor de aproximadamente 10.000 (es decir, no se estimulará a concentraciones terapéuticas). En ciertas formas de realización los compuestos de la invención pueden tener una CE<sub>50</sub> ORL-1 GTP (nM) de aproximadamente 20.000 o menos. En una forma de realización, los compuestos de la invención pueden tener una CE<sub>50</sub> ORL-1 GTP (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos. En todavía otras formas de realización, los compuestos de la invención pueden tener una CE<sub>50</sub> ORL-1 GTP (nM) de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos.

El % de E<sub>max</sub> ORL-1 GTP es el efecto máximo provocado por un compuesto en relación con el efecto provocado por la nociceptina, un agonista convencional de ORL-1. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención pueden tener un E<sub>max</sub> ORL-1 GTP de menos del 10 % (que, para los fines de esta invención, se interpreta como que tiene actividad antagonista en los receptores ORL-1). Ciertos compuestos de la invención pueden tener un E<sub>max</sub> ORL-1 GTP (%) de más del 1 %; o de más del 5 %; o de más del 10 %. En otras formas de realización, los compuestos de la invención pueden tener un E<sub>max</sub> ORL-1 GTP de más del 20 %; o de más del 50 %; o de más del 75 %; o de más del 88 %; o de más del 100 %.

#### Ensayos *in vivo* para el dolor

Animales de ensayo: Cada experimento usa ratas que pesan entre 200 y 260 g al comienzo del experimento. Las ratas se alojan grupos y tienen acceso libre a comida y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un compuesto de la invención, momento en que la comida se retira durante aproximadamente 16 horas antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con las ratas tratadas con un compuesto de la invención. Al grupo de control se le administra el vehículo para el compuesto de la invención. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de 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 puede utilizar la retirada de la cola de la rata. Las ratas se retienen suavemente con la mano y la cola se expone a un haz enfocado de calor radiante en un punto a 5 cm de la punta usando una unidad de retirada de la cola (Modelo 7360, disponible en el mercado en Ugo Basile de Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre la aparición del estímulo térmico y el movimiento rápido de la cola. Los animales que no responden en 20 segundos se retiran de la unidad de retirada de la cola y se les asigna una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de retirada de la cola se miden inmediatamente antes (pretratamiento) y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un compuesto de la invención. Los datos se expresan como latencia(s) de retirada de la cola y el porcentaje del máximo efecto posible (% MEP), es decir, 20 segundos, se calcula como sigue:

$$\% \text{ de MEP} = \frac{[(\text{latencia post} - \text{administración}) - (\text{latencia pre} - \text{administración})]}{(20 \text{ s} - \text{latencia pre} - \text{administración})} \times 100$$

La prueba de retirada de la cola de rata 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).

Para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención del dolor agudo, también se puede utilizar la prueba de placa caliente en ratas. Las ratas se sometieron a ensayo usando un aparato de placa caliente que consiste en un cilindro de plexiglás transparente con suelo de metal calentado mantenido a una temperatura de 48-52 °C. (Modelo 7280, disponible en el mercado en Ugo Basile de Italia). Una rata se coloca en el cilindro en el aparato de placa caliente para una duración máxima de 30 s, o hasta que presenta un comportamiento nocifensivo (punto final del comportamiento), momento en el que se retira de la placa caliente, y se registra la latencia de respuesta. Las latencias de placa caliente se miden inmediatamente antes (pretratamiento) y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un compuesto de la invención. El punto final del comportamiento nocifensivo se define como cualquiera de los siguientes: 1) retirada de la pata, en forma de elevación sostenida o con agitación o lamedura; 2) elevación alterna de la pata; 3) escape o intento de escape del dispositivo de ensayo; o 4) vocalización. Los datos se expresan como latencia(s) de respuesta y el porcentaje del máximo efecto posible se calcula como se ha descrito anteriormente para el ensayo de retirada de la cola. La prueba de la placa caliente se describe en G. Woolfe y AD MacDonald, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 80: 300-307 (1944).

Dolor inflamatorio: Para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención de dolor inflamatorio, se puede utilizar el modelo de dolor inflamatorio con adyuvante completo de Freund ("ACF"). La inflamación inducida por ACF de la pata trasera de la rata se asocia al desarrollo de hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles (L. Bartho et al., "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990)). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administra una inyección intraplantar de 50 µl del 50 % de ACF. Antes de la inyección de ACF (línea basas) y 24 horas después de la inyección, el animal se evalúa para la respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el RPT, tal como se describe a continuación. A las ratas se les administra después una única inyección de 1, 3, o 10 mg/kg de un compuesto de la invención; o 30 mg/kg de un fármaco de control seleccionado de Celebrex, o indometacina o naproxeno; o vehículo. Las respuestas a estímulos mecánicos nocivos se determinan 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada animal se define como:

$$\% \text{ de inversión} = \frac{[(\text{RTP post} - \text{administración}) - (\text{RTP pre} - \text{administración})]}{[(\text{RTP base}) - (\text{RTP pre} - \text{administración})]} \times 100$$

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.

En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de ligadura parcial del nervio ciático de dolor neuropático 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 ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realiza bajo anestesia de isoflurano/inhalación de O<sub>2</sub>. Después de la inducción de la anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y el nervio ciático se expone a nivel de la parte superior del muslo a través de una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de los tejidos conectivos circundantes en un sitio próximo al trocánter justo distal al punto en el que las ramas del nervio semitendinoso del bíceps posterior salen del nervio ciático común. Se inserta una sutura de seda 7-0 en el nervio con una mini-aguja curvada de 3/8 de corte invertido y se liga con firmeza de manera que el 1/3 a 1/2 dorsal del grosor del nervio se mantiene dentro de la ligadura. La herida se cierra con una sutura muscular simple (nailon 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular vetbond. Después de la cirugía, el área de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo. Ratas Sham tratadas experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto por que no se manipula el nervio ciático. Después de la cirugía, los animales se pesan y se colocan sobre una plancha caliente hasta que se recuperen de la anestesia. Los animales se devuelven a sus jaulas hasta que comience la prueba de comportamiento. El animal se evalúa para la respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación de RPT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea basal), y a continuación inmediatamente antes de y 1, 3, y 5 horas después de la administración del fármaco. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

$$\% \text{ de inversión} = \frac{[(\text{RTP post} - \text{administración}) - (\text{RTP pre} - \text{administración})]}{[(\text{RTP base}) - (\text{RTP pre} - \text{administración})]} \times 100$$

En el modelo de Chung, se usa modelo de ligadura del nervio espinal de dolor neuropático para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en las ratas. La cirugía se realiza bajo anestesia de isoflurano/inhalación de O<sub>2</sub>. Después de la inducción de la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L<sub>4</sub>-S<sub>2</sub>. La apófisis transversa L<sub>6</sub> se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L<sub>4</sub>-L<sub>6</sub>. El nervio(s) espinal izquierdo L<sub>5</sub> (o L<sub>5</sub> y L<sub>6</sub>) se aísla y se liga con firmeza con hilo de seda. Se confirma una hemostasis completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Ratas Sham tratadas experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto por que no se manipula el nervio(s) espinal. Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (sc) de solución salina o lactato de Ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se mantienen sobre un lecho caliente hasta que se recuperen de la anestesia. Los animales se devuelven a sus jaulas hasta que comience la prueba de comportamiento. Los animales se evaluaron para la respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación de RPT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea basal), a continuación inmediatamente antes de y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un compuesto de la invención. El animal también se puede evaluar para la respuesta a estímulos térmicos nocivos o para alodinia táctil, tal 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 a estímulos mecánicos como evaluación de hiperalgesia mecánica: Se puede usar el ensayo de presión de la pata para evaluar la hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la pata trasera (RPT) a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible en el mercado en Ugo Basile en Italia) tal 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). La rata se retiene suavemente, su pata trasera se coloca en una pequeña plataforma

redonda, y se aplica una presión puntiforme a la superficie dorsal de la pata trasera de manera gradual. El peso máximo que se aplica a la pata trasera se fija en 250 g y el punto final se toma como la retirada completa de la pata. La RPT se determina una vez para cada rata en cada momento y, o bien solo se pone a prueba la pata trasera afectada (ipsilateral; mismo lado de la lesión), o se ponen a prueba tanto la pata trasera ipsilateral como contralateral (no lesionada; opuesto a la lesión).

Respuesta a estímulos térmicos como evaluación de la hiperalgesia térmica:

Se puede usar la prueba plantar para evaluar la hiperalgesia térmica. Para esta prueba, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera a un estímulo térmico nocivo aplicado a la superficie plantar de la pata trasera usando un aparato de ensayo plantar (disponible en el mercado en 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 máximo se fija en 32 segundos para evitar daños en los tejidos y cualquier tipo de retirada de la pata de la fuente de calor se toma como punto final. Se determinan tres latencias en cada punto de tiempo y se promedian. Se pone a prueba solo la pata afectada (ipsilateral), o se ponen a prueba tanto la pata ipsilateral como contralateral (no lesionada).

Evaluación de la alodinia táctil: Para evaluar la alodinia táctil, las ratas se colocan en compartimentos de plexiglás transparentes, con un suelo de malla de alambre y se les permitió habituarse durante un periodo de al menos 15 minutos. Después de la habituación, se presentó una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar de la pata afectada (ipsilateral) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, con la fibra de diámetro más pequeño presentada en primer lugar. Se llevan a cabo cinco ensayos con cada filamento, con cada ensayo separado por aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura un periodo de 4-8 segundos o hasta que se observa un comportamiento nociceptivo de retirada. Un estremecimiento, una retirada de la pata o la lamedura de la pata se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo.

Evaluación de la depresión respiratoria: Para evaluar la depresión respiratoria, las ratas se pueden preparar mediante implante de una cánula de la arteria femoral a través de la cual se toman muestras de sangre. Las muestras de sangre se toman antes de la administración del fármaco, y a continuación, 1, 3, 5 y 24 horas después del tratamiento. Las muestras de sangre se procesan utilizando un analizador de gases en sangre arterial (por ejemplo, IDEXX VetStat con cartuchos de ensayo de gas respiratorio/sangre). Dispositivos comparables son una herramienta convencional para el análisis de gases en sangre (por ejemplo, D. Torbati et al., *Intensive Care Med.* (26): 585-591 (2000)).

Evaluación de la motilidad gástrica: Los animales se tratan con vehículo, compuesto de referencia o artículo de ensayo por sonda oral a un volumen de 10 ml/kg. Una hora después de la dosis, todos los animales se tratan con una solución de harina de carbón (polvo de carbón no activado al 5 % en una solución de carboximetilcelulosa al 1 % en agua) a un volumen de 10 ml/kg. Dos horas después de la dosis (una hora después del carbón), los animales se sacrificaron por inhalación de dióxido de carbono o sobredosis de isoflurano y se identifica el tránsito de la harina de carbón. El estómago y el intestino delgado se extraen cuidadosamente y cada uno de ellos se coloca en una superficie absorbente empapada en solución salina. La distancia entre el píloro y se mide la progresión más alejada de la harina de carbón y se compara con la distancia entre el píloro y la unión ileocecal. El tránsito de la harina de carbón se expresa como porcentaje de la longitud recorrida en el intestino delgado.

#### Composiciones farmacéuticas

Debido a su actividad, los compuestos de la invención son ventajosamente útiles en medicina humana y veterinaria. Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir una afección en un paciente en necesidad del mismo. Los compuestos de la invención se pueden administrar a cualquier paciente que requiera la modulación de los receptores opioides. El término "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la invención. En primer lugar, dichos animales son mamíferos, por ejemplo, seres humanos y animales de compañía, aunque la invención no se pretende que esté tan limitada.

Cuando se administra a un paciente, un compuesto de la invención se puede administrar como componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un compuesto de la invención se puede administrar por cualquier vía apropiada, tal como se determina por el médico. Los métodos de administración pueden incluir vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, bucal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosa, rectal, por inhalación, o tópica (particularmente a los oídos, la nariz, los ojos o la piel). La administración puede ser local o sistémica. En ciertas formas de realización, la administración resultará en la liberación de un compuesto de la invención en el torrente sanguíneo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, multi-partículas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, cápsulas que contienen polvos, cápsulas que contienen múltiples partículas, losanges, formulaciones de liberación sostenida,

supositorios, aerosoles, pulverizadores, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una forma de realización, la composición está en forma de comprimido. En otra forma de realización, la composición está en forma de cápsula (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en *Pharmaceutical Sciences de Remington* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), incorporado en este documento por referencia.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable con el fin de proporcionar la forma para la administración apropiada para el animal. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, agente de suspensión, solubilizante, aglutinante, desintegrante, conservante, agente colorante, lubricante, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo los derivados del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, se pueden utilizar agentes adyuvantes, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y agentes colorantes. En una forma de realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando el compuesto de la invención se administra por vía intravenosa. También se pueden emplear soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH. Ejemplos específicos de vehículos y excipientes que se pueden usar para formular formas de dosificación oral farmacéuticamente aceptables se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986).

En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se formulan para su administración oral. Un compuesto de la invención para su administración por vía oral puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, comprimidos oblongos, losanges, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes, o elixires, por ejemplo. Cuando un compuesto de la invención se incorpora en comprimidos orales, tales comprimidos pueden ser comprimidos, triturados de tabletas, con recubrimiento entérico, recubiertos de azúcar, recubiertos de película, comprimidos multicapa o estratificados multicapa.

Un compuesto de la invención administrado por vía oral puede contener uno o más agentes adicionales tales como, por ejemplo, agentes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaultheria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, y estabilizadores, para proporcionar formas de dosificación comestibles farmacéuticamente estables. Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación orales sólidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman y Schwartz, eds, 2ª ed.), publicado por Marcel Dekker, Inc. Las técnicas y composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras también se describen en *Pharmaceutical Sciences de Remington* 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16ª ed., Mack Publishing, Easton, PA., 1980). Las formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que opcionalmente contienen uno o más disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, y similares adecuados. Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación orales líquidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Lieberman, Rieger y Banker, eds.), publicado por Marcel Dekker, Inc.

Cuando un compuesto de la invención se formula para su administración parenteral por inyección (por ejemplo, infusión continua o inyección en bolo), la formulación puede estar en forma de suspensión, solución o emulsión en un vehículo oleoso o acuoso, y tales formulaciones adicionalmente pueden comprender aditivos farmacéuticamente necesarios tales como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, y similares. Cuando un compuesto de la invención se va a inyectar por vía parenteral, por ejemplo, puede estar en forma de solución isotónica estéril. Un compuesto de la invención también puede estar en forma de polvo para su reconstitución como formulación inyectable.

En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se formula en una composición farmacéutica para su administración intravenosa. Normalmente, dichas composiciones comprenden tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un compuesto de la invención para su administración intravenosa opcionalmente puede incluir un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para disminuir el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de polvo liofilizado o concentrado libre de agua seco en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando un compuesto de la invención se va a administrar por infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua de calidad farmacéutica estéril o solución salina. Cuando un compuesto de la invención se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Cuando un compuesto de la invención se va a administrar por inhalación, se puede formular en un aerosol seco, o una solución acuosa o parcialmente acuosa.

En otra forma de realización, un compuesto de la invención se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); y Treat et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*; 317-327 y 353-365 (1989)).

En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se administra de forma local. Esto se puede conseguir, por ejemplo, por infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un apósito para heridas después de cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, dicho implante que es de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras.

En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se puede administrar en una forma de liberación inmediata. En otras formas de realización, un compuesto de la invención se puede administrar en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica sobre los resultados obtenidos por sus homólogos de liberación no controlada o no sostenida. En una forma de 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 la misma) en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida, y un mayor cumplimiento. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden influir favorablemente en el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del compuesto de la invención, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida inicialmente pueden liberar inmediatamente una cantidad de un compuesto de la invención que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades del compuesto de la invención para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo prolongado de tiempo. Para mantener un nivel constante del compuesto de la invención en el cuerpo, el compuesto de la invención se puede liberar de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de compuesto de la invención siendo metabolizada y excretada del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo se puede estimular con varias condiciones, incluyendo, pero no limitado a, cambios en el pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

Los medios de liberación controlada y de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden seleccionar entre los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Dichas formas de dosificación se pueden utilizar para proporcionar una liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, multipartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones adecuadas de liberación controlada o sostenida conocidas en la técnica, que incluyen las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención en vista de esta 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 describen en la revisión de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) se pueden seleccionar para su uso de acuerdo con la presente invención. En una forma de realización, se puede utilizar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek et al., *N. Engl. J. Med* 321:574 (1989)). En otra forma de realización, se pueden utilizar materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer y Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen y Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); Levy et al., *Science* 228:190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). En aún otra forma de realización, el sistema de liberación controlada o sostenida se puede situar en las proximidades de una diana de un compuesto de la invención, por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro, o el tracto gastrointestinal, con lo que solo se requiere una fracción de la dosis sistémica.

Cuando se encuentra en forma de comprimido o píldora, una composición farmacéutica de la invención se puede recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de ese modo una acción sostenida durante un periodo prolongado de tiempo. También son adecuadas membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto de conducción osmóticamente activo para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto de conducción, que se hincha para desplazar el agente o la composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en

contraposición a los perfiles en pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede utilizar un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa y carbonato de magnesio. En una forma de realización, los excipientes son de calidad farmacéutica.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral tales como, pero no limitado a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

La cantidad del compuesto de la invención que es eficaz para el tratamiento o la prevención de una condición se puede determinar mediante técnicas clínicas convencionales. Además, opcionalmente se pueden emplear ensayos *in vitro* y/o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a utilizar también dependerá, por ejemplo, de la ruta de administración y la gravedad del trastorno a tratar, y se puede decidir según el criterio médico y/o de las circunstancias de cada paciente. Se pueden producir variaciones en la dosificación dependiendo de factores típicos, tales como el peso, la edad, el sexo y la condición física (por ejemplo, función hepática y renal) del paciente que se está tratando, la afección a tratar, la gravedad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de efectos secundarios perjudiciales, y el compuesto particular utilizado, entre otras cosas.

Las cantidades de dosificación eficaces adecuadas pueden variar de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 3000 mg/kg de peso corporal del paciente por día, aunque normalmente son de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal del paciente por día o de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del paciente por día. En una forma de realización, la cantidad de dosificación eficaz es de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día o menos. En otra forma de realización, la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día de un compuesto de la invención, en otra forma de realización, de aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del paciente por día, y en otra forma de realización, de aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día.

La administración puede ser en forma de una sola dosis o en forma de una dosis dividida. En una forma de realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 24 horas hasta que se calma la afección. En otra forma de realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 12 horas hasta que se calma la afección. En otra forma de realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 8 horas hasta que se calma la afección. En otra forma de realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 6 horas hasta que se calma la afección. En otra forma de realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 4 horas hasta que se calma la afección. Las cantidades de dosificación eficaces descritas en este documento se refieren a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de la invención, las cantidades de dosificación eficaces se corresponden con la cantidad total administrada.

Cuando una célula capaz de expresar los receptores  $\mu$ -opioides se pone en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir o activar la función de los receptores  $\mu$ -opioides en una célula normalmente puede variar de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-4}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-5}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-6}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-9}$  mol/l de una solución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención puede ser de aproximadamente 0,01  $\mu$ l a aproximadamente 1 ml. En otra forma de realización, el volumen de solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200  $\mu$ l.

Cuando una célula capaz de expresar los receptores  $\delta$ -opioides se pone en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir o activar la función de los receptores  $\delta$ -opioides en una célula normalmente puede variar de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-4}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-5}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-6}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-9}$  mol/l de una solución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención puede ser de aproximadamente 0,01  $\mu$ l a aproximadamente 1 ml. En otra forma de realización, el volumen de solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200  $\mu$ l.

Cuando una célula capaz de expresar los receptores  $\kappa$ -opioides se pone en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir o activar la función de los receptores  $\kappa$ -opioides en una célula normalmente puede variar de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-4}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-5}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-6}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-9}$  mol/l de una solución o suspensión del compuesto de la

invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención puede ser de aproximadamente 0,01 µl a aproximadamente 1 ml. En otra forma de realización, el volumen de solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200 µl.

- 5 Cuando una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 se pone en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir o activar la función del receptor ORL-1 en una célula normalmente puede variar de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-4}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-5}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-6}$  mol/l, o de aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l a aproximadamente  $10^{-9}$  mol/l de una solución o suspensión del compuesto en un
- 10 vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención puede ser de aproximadamente 0,01 µl a aproximadamente 1 ml. En otra forma de realización, el volumen de solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200 µl.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden analizar *in vitro* o *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en seres humanos. Se pueden usar sistemas de modelos animales para demostrar su seguridad y eficacia. Se espera que ciertos compuestos de la invención tengan una  $DE_{50}$  para el tratamiento de dolor inflamatorio que varía de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Se espera que ciertos compuestos de la invención produzcan una analgesia y/o anti-hiperalgesia significativas a dosis que no inducen depresión respiratoria. Por el contrario, la tensión de oxígeno, la saturación de oxígeno y el pH se reducen
- 20 significativamente, mientras que el dióxido de carbono se incrementa de manera significativa, en las muestras de sangre de ratas tratadas con dosis efectivas de opioides convencionales, tales como la morfina.

- De acuerdo con la presente invención, los métodos para tratar o prevenir una afección en un paciente en necesidad del mismo pueden comprender además la co-administración al paciente de una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico, además de un compuesto de la invención (es decir, un primer agente terapéutico). La cantidad
- 25 eficaz del segundo agente terapéutico puede ser conocida o se puede determinar por un médico en vista de esta divulgación y de los estudios clínicos publicados. En una forma de realización de la invención, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un paciente animal para el tratamiento de una afección (por ejemplo, dolor), la cantidad eficaz mínima del compuesto de la invención (es decir, el primer agente terapéutico) será menor que la que sería su cantidad eficaz mínima en circunstancias en que no se administra el segundo agente terapéutico. En esta
- 30 realización, el compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o sinérgica para tratar o prevenir una afección. Como alternativa, el segundo agente terapéutico se puede utilizar para tratar o prevenir un trastorno que es diferente de la afección para la cual se está administrando el primer agente terapéutico, y cuyo trastorno puede o no puede ser una afección tal como se ha definido anteriormente en esta memoria. En una
- 35 forma de realización, un compuesto de la invención se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico en forma de una sola composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. Como alternativa, se administran simultáneamente una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y una segunda composición que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En otra forma de realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se administra antes o después de la administración de una cantidad eficaz del
- 40 segundo agente terapéutico. En esta realización, se administra el compuesto de la invención, mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la invención ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una afección.

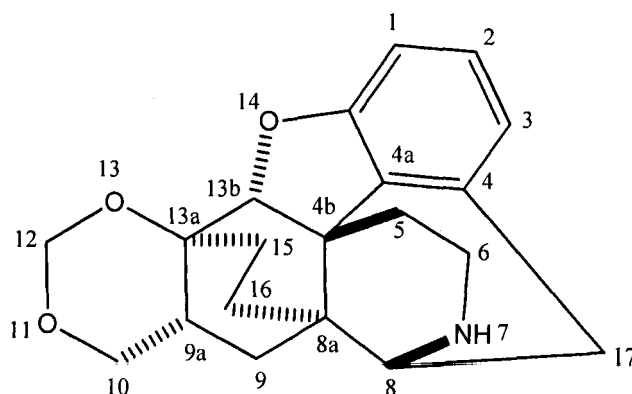
- El segundo agente terapéutico puede ser, pero no se limita a, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-1A, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un anti-emético, un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador de los canales  $Ca^{2+}$ , un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir la IU, un agente para tratar o prevenir la ansiedad, un agente para tratar o prevenir un trastorno de la memoria, un agente para tratar o prevenir la
- 45 obesidad, un agente para tratar o prevenir el estreñimiento, un agente para tratar o prevenir la tos, un agente para tratar o prevenir la diarrea, un agente para tratar o prevenir la hipertensión, un agente para tratar o prevenir la epilepsia, un agente para tratar o prevenir la anorexia/caquexia, un agente para tratar o prevenir el abuso de drogas, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir la EII, un agente para tratar o prevenir el SII, un agente para tratar o prevenir un trastorno adictivo, un agente para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el Parkinson, un agente para tratar o prevenir un ictus, un agente para tratar o prevenir un ataque, un agente para tratar o prevenir una afección prurítica, un agente para tratar o prevenir la psicosis, un agente para tratar
- 50 o prevenir la corea de Huntington, un agente para tratar o prevenir la ELA, un agente para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, un agente para tratar o prevenir una migraña, un agente para tratar, prevenir o inhibir los vómitos, un agente para tratar o prevenir la discinesia, un agente para tratar o prevenir la depresión, o cualquier mezcla de los mismos.

- Una composición de la invención se prepara mediante un método que comprende mezclar un compuesto de la invención con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede conseguir usando
- 60 métodos conocidos para mezclar un compuesto (o derivado) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, el compuesto de la invención está presente en la composición en una

cantidad eficaz.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Las modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros que se encuentran normalmente en la terapia clínica y que son obvios para los expertos en la técnica en vista de esta divulgación están dentro del espíritu y alcance de la invención.

Los compuestos se nombran según el sistema de la IUPAC. Para fines de ilustración, los átomos del anillo de los compuestos se numeran como se representa a continuación:

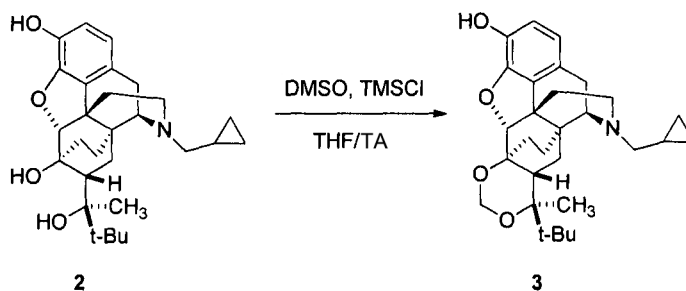


(4bS,8R,8aS,9aR,13aR,13bR)-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina

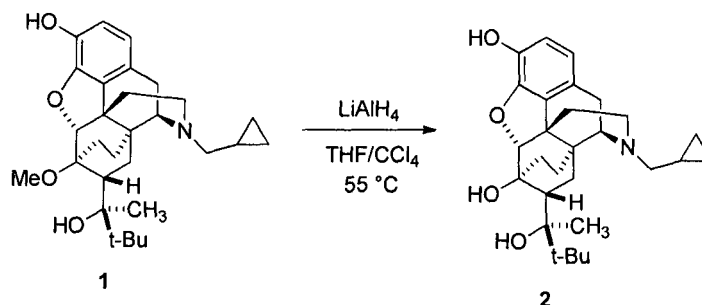
## Ejemplos

### 10 Ejemplo 1

Preparación de (4bS,8R,8aS,9aR,10S,13aR,13bR)-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolin-1-ol (3)



(a) El compuesto de partida 17-ciclopropilmetil-7 $\alpha$ -[(2S)-3,3-dimetil-2-hidroxibutan-2-il]-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,6-dihidroxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etanomorfinano (2) se preparó a partir de la buprenorfina (1) (N.º CAS 52485-79-7) como sigue:



A una solución de buprenorfina (1) (10,0 g, 21,58 mmol) en CCl<sub>4</sub> (21,7 ml, 224,5 mmol) y THF (200 ml) se le añadió

a 0 °C LiAlH<sub>4</sub> (320 ml, 1,0 M, 320 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C y la reacción se inactivó mediante la adición lenta en porciones de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 10 H<sub>2</sub>O (103 g), seguido de la adición de EtOAc (400 ml). Después de 20 minutos de agitación, la suspensión resultante se filtró a través de Solka Floc-40 pre-ensados (18 g). La torta húmeda resultante se lavó a fondo con EtOAc (2 × 100 ml). El filtrado combinado se concentró a sequedad, dando 13,5 g de compuesto en bruto 2 que se purificó posteriormente por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6,03 g de compuesto 2 (62,2 % de rendimiento) como un sólido blanco con una pureza > 99 %.

RMN <sup>1</sup>H δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,71 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,20 (s ancho, 1H), 5,14 (s ancho, 1H), 4,17 (s, 1H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,31-2,09 (m, 5H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,48-1,4 (m, 5H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,99-0,94 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 1H), 0,64-0,58 (m, 1H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,10-0,08 (m, 2H).

LC/MS (ESI), m/z = 454,16 [M = H]<sup>+</sup> (Calc: 453,6).

La buprenorfina (1) está disponible en el mercado en forma de base libre (por ejemplo, American Custom Chemicals Corp.,) y como sal de clorhidrato (Aldrich), o se puede preparar como se describe en, por ejemplo, el documento WO 2007/081506 o Machara, A., et al., *Adv. Synth. Catal* 354: 613-626 (2012).

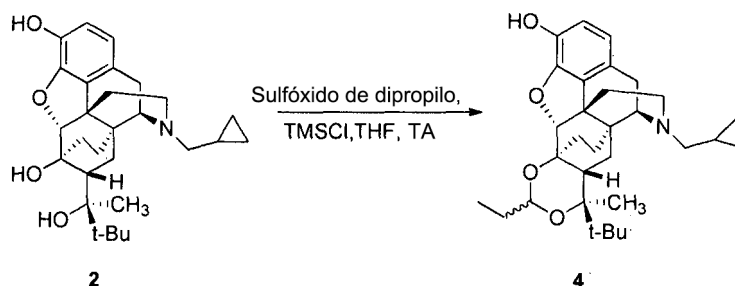
(b) A una solución de DMSO (2,1 ml, 28,7 mmol) en THF (10 ml), a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de trimetilsililo (TMSCl) (2,7 ml, 20,8 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se añadió una solución del compuesto 2 (1,5 g, 3,3 mmol) en THF (12,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h de tiempo de reacción a temperatura ambiente, la conversión de la reacción fue de aproximadamente el 85 %, en cuyo punto la reacción se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 2,7 g de producto en bruto. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvo 0,52 g del compuesto del título 3 (34,4 % de rendimiento) con una pureza de > 99 %.

RMN <sup>1</sup>H δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,70 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,63-2,62 (m, 1H), 2,37-2,01 (m, 8H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,45-1,23 (m, 5H), 1,15-1,2 (m, 11H), 0,81-0,73 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,11-0,08 (m, 2H).

LC/MS (ESI), m/z = 466,2 [M = H]<sup>+</sup> (Calc: 465,6).

## Ejemplo 2

Preparación de (4bS,8R,8aS,9aR,10S,13aR,13bR)-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-12-etil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolin-1-ol (4)



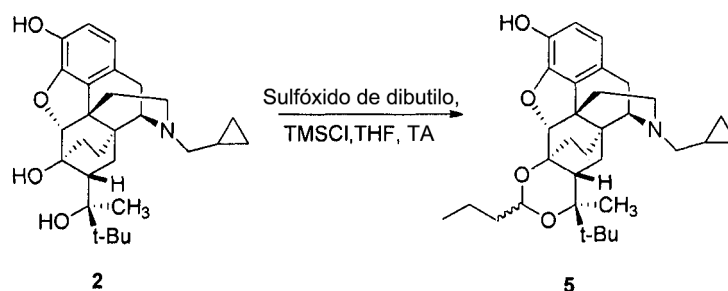
El compuesto del título 4 se preparó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para el compuesto 3 utilizando sulfóxido de dipropilo en lugar de DMSO. Después de la cromatografía en columna, se aislaron 117 mg (53,7 % de rendimiento, > 99,9 de pureza) del compuesto 4 en forma de un sólido de color blanco como una mezcla de dos epímeros en una relación de 96,1:3,9.

RMN <sup>1</sup>H δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,68 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,91 (s ancho, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,34-1,99 (m, 7H), 1,73-1,57 (m, 3H), 1,43-1,24 (m, 5H), 1,14-1,1 (m, 10H), 0,96-0,88 (m, 3H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H).

LC/MS (ESI), m/z = 494,2 [M = H]<sup>+</sup> (Calc: 493,7).

## Ejemplo 3

Preparación de (4bS,8R,8aS,9aR,10S,13aR,13bR)-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-12-propil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolin-1-ol (5)



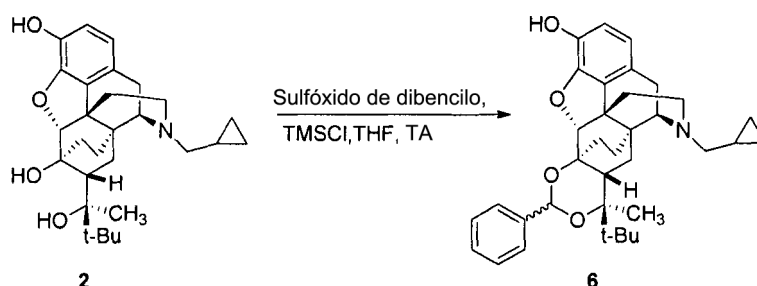
El compuesto del título 5 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para el compuesto 3 utilizando sulfóxido de dibutilo en lugar de DMSO. Después de cromatografía en columna, se aislaron 227 mg (86,3 % de rendimiento, 99,4 de pureza) del compuesto 5 en forma de un sólido de color blanco como una mezcla de dos epímeros en una relación de 95,4:4,6.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,68 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,34-1,95 (m, 7H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,47-1,24 (m, 6H), 1,13-0,98 (m, 11H), 0,92-0,87 (m, 3H), 0,79-0,75 (m, 2H), 0,50-0,45 (m, 2H), 0,11-0,09 (m, 2H).

LC/MS (ESI),  $m/z$  = 508,3 [ $\text{M} = \text{H}$ ] $^+$  (Calc: 507,7).

#### Ejemplo 4

Preparación de (4bS,8R,8aS,9aR,10S,13aR,13bR)-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-12-fenil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolin-1-ol (6)



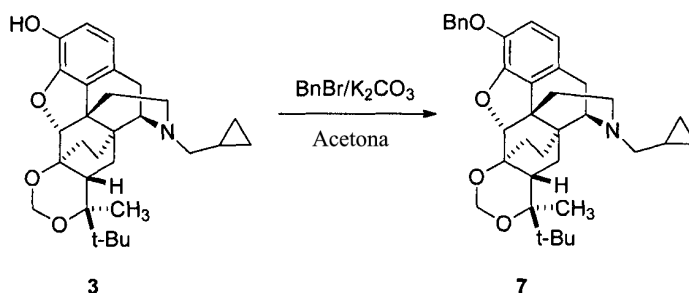
El compuesto del título 6 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para el compuesto 3 usando sulfóxido de dibencilo en lugar de DMSO. Después de cromatografía en columna, se aislaron 197 mg (70,4 % de rendimiento, > 99,9 de pureza) del compuesto 6 en forma de un sólido de color blanco como una mezcla de dos epímeros en una relación de 90,8:9,2.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,50 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 6,69 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,90 (s ancho, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,82-0,79 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,12-0,10 (m, 2H).

LC/MS (ESI),  $m/z$  = 542,2 [ $\text{M} = \text{H}$ ] $^+$  (Calc: 541,7).

#### Ejemplo 5

Preparación de (4bS,8R,8aS,9aR,10S,13aR,13bR)-1-benciloxi-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (7)



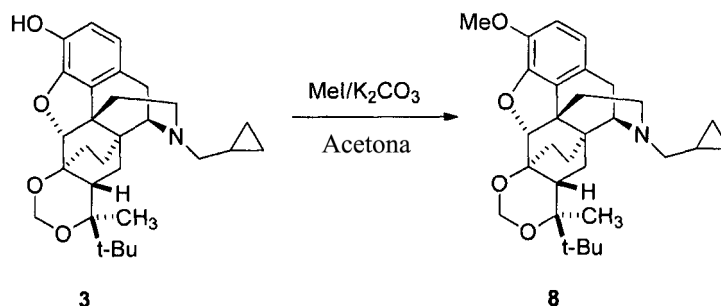
5 columna sobre sílice para dar 0,66 g del compuesto del título 7 (54,5 % de rendimiento) con una pureza del 96,9 % como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,45-7,42 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,25-5,13 (m, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,97 (dd, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,36-1,96 (m, 7H), 1,69 (dd, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,14-0,99 (m, 11H), 0,81-0,74 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,12-0,08 (m, 2H).

10 LC/MS (ESI),  $m/z = 556,3$  [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 555,8).

### Ejemplo 6

Preparación de (4bS,5R,8aS,9aR,10S,13aR,13bR)-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-1-metoxi-10-metil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (8)



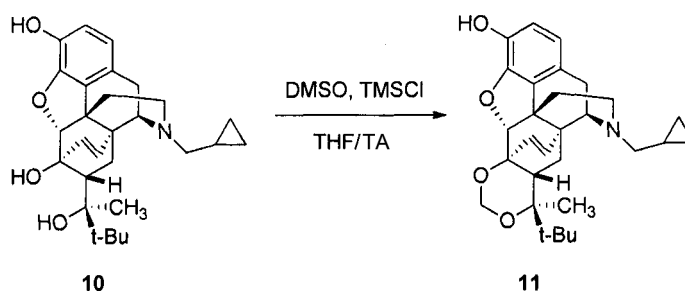
15 El compuesto del título 8 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para el compuesto 7 utilizando yoduro de metilo en lugar de bromuro de bencilo. Después de cromatografía en columna, se aislaron 418 mg (49.4 % de rendimiento) del compuesto 8 con una pureza del 98.8 % como un sólido blanco.

20 1,14-1,02 (m, 11H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,11-0,09 (m, 2H).

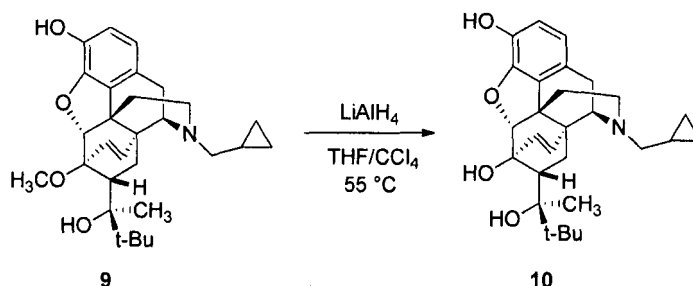
LC/MS (ESI),  $m/z = 480,2$  [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 479,7).

### Ejemplo 7

Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10S,13aR,13bR)-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-8a,13a-eteno-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolin-1-ol (11)



(a) El material de partida, 17-ciclopropilmetil-7 $\alpha$ -[(2S)-3,3-dimetil-2-hidroxi-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,6-dihidroxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etenomorfinano (10), se preparó como sigue:



5 el compuesto 9 (N.º CAS 155203-05-7) (se puede preparar como se describe en Schtitz et al., *Heterocycles* 54: 989-998 (2001)) en lugar del compuesto 1 (buprenorfina). Después de cromatografía en columna, se obtuvo 2,6 g de compuesto 10 (89,7 %) con una pureza de > 99 %.

10 1,68 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,99-0,94 (m, 1H), 0,83-0,81 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,15-0,13 (m, 2H).

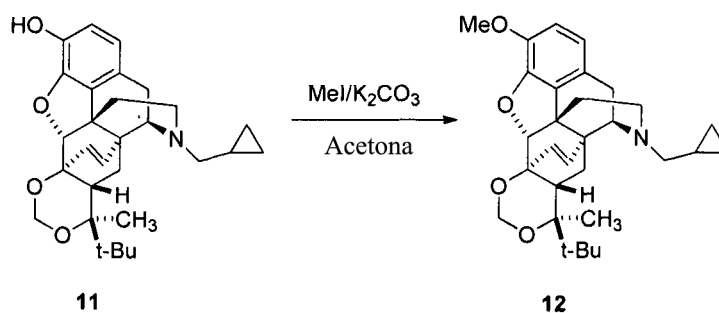
LC/MS (ESI),  $m/z = 452,2$  [ $M = H$ ] $^+$  (Calc: 451,6).

15 1,36 g (50,9 % de rendimiento) del compuesto 11 con una pureza de > 99 % como un sólido blanco.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,60 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,66 (s ancho, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,43-2,37 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,91-0,81 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 21H), 0,17 a 0,13 (m, 2H).

LC/MS (ESI),  $m/z = 464,2$   $[M = H]^+$  (Calc: 463,6).

## 20 Ejemplo 8

Preparación de (4bS,8R,8aR,9a,10S,13aR,13bR)-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-1-metoxi-10-metil-8a,13a-eteno-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (12)

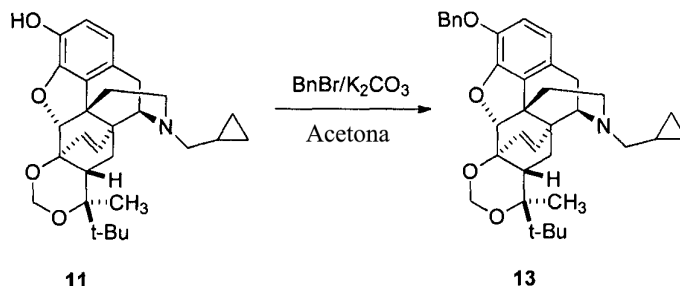
25 yoduro de metilo en lugar de bromuro de bencilo y el compuesto 11 preparado en el Ejemplo 7 en lugar de compuesto 3. Después de cromatografía en columna, se aislaron 360 mg (87,4 % de rendimiento) del compuesto 12 con una pureza de > 99 % como un sólido blanco.

30 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 2H), 0.17-0.13 (m, 2H).

LC/MS (ESI),  $m/z = 478,2$  [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 477,6).

**Ejemplo 9**

Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10S,13aR,13bR)-1-benciloxi-10-*terc*-butil-7-ciclopropilmetil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-8a,13a-eteno-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (13)



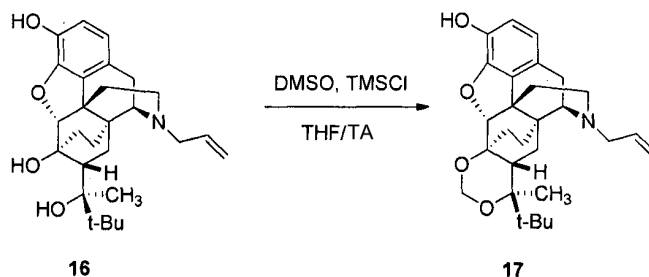
- 5 El compuesto 13 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para el compuesto 7 usando el compuesto 11 preparado en el Ejemplo 7 en lugar de compuesto 3. Después de cromatografía en columna, se aislaron 420 mg (87,7 % de rendimiento) del compuesto 13 con una pureza de > 99 % como un sólido blanco.

10 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,42-7,40 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,19-5,3 (m, 3H), 4,90 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,43-2,290 (m, 4H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,91-0,82 (m, 2H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,11-0,12 (m, 2H).

LC/MS (ESI),  $m/z$  = 554,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 553,7).

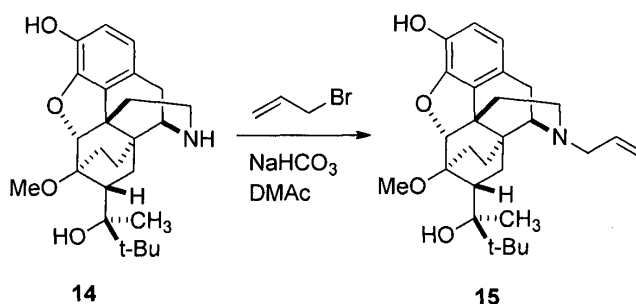
**Ejemplo 10**

- 15 Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10S,13aR,13bR)-7-alil-10-*terc*-butil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-8a,13a-eteno-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolin-1-ol (17)



El material de partida, 17-alil-7 $\alpha$ -[(2S)-3,3-dimetil-2-hidroxibutan-2-il]-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,6-dihidroxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etanomorfinano (16), se preparó en dos etapas a partir de norbuprenorfina como sigue:

- 20 (a) Síntesis de 17-alil-7 $\alpha$ -[(2S)-3,3-dimetil-2-hidroxibutan-2-il]-4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etanomorfinano (15):



A una mezcla de norbuprenorfina (14) (5,6 g, 13,5 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (3,4 g, 40,6 mmol) en DMAc (60 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente bromuro de alilo (1,4 ml, 16,3 mmol). El progreso de la N-alilación se controló por HPLC. Después de 5 horas de agitación a 60 °C, la reacción se había completado. Se añadió la mezcla

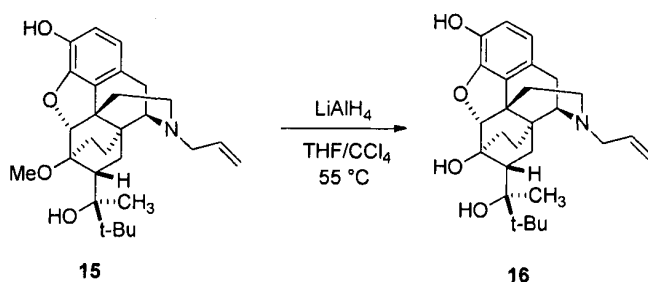
de reacción en agua (100 ml). El pH de la suspensión de color blanco resultante se ajustó a 9,0 con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso (5 ml, 29 % en peso). Después de mantener a temperatura ambiente durante 2 h, la suspensión se filtró. La torta húmeda se lavó con agua (2 × 10 ml), se secó en un horno a 50 °C bajo vacío con purga de  $\text{N}_2$  para proporcionar 5,97 g de compuesto 15 (Marton, J., et al., supra) (97,2 % de rendimiento) como un sólido de color blanquecino con una pureza del 96,5 %.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,69 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,82-5,70 (m, 1H), 5,20 (dd, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,68 (s ancho, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,07-2,99 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,33 (dt, 1H), 2,26-2,11 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34-1,26 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,74-0,62 (m, 1H).

LC/MS (ESI),  $m/z$  = 454,2 [ $\text{M} = \text{H}$ ] $^+$  (Calc: 453,3).

Se puede preparar norbuprenorfina (14) (N.º CAS 78715-23-8) como se describe en la bibliografía, por ejemplo, en el documento WO 2007/081506 o Machara, A., et al., supra.

(b) Síntesis de 17-*alil*-7 $\alpha$ -[(2*S*)-3,3-dimetil-2-hidroxi-*butan*-2-il]-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,6-dihidroxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etanomorfinano (16):



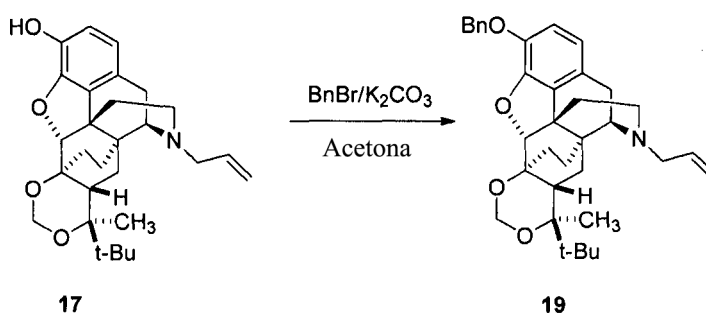
El compuesto del título 18 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para preparar el compuesto 7 usando yoduro de metilo en lugar de bromuro de bencilo y el compuesto 17 en lugar de compuesto 3. Después de cromatografía en columna, se aislaron 300 mg (58 % de rendimiento) del compuesto 18 con una pureza de > 99 % como un sólido blanco.

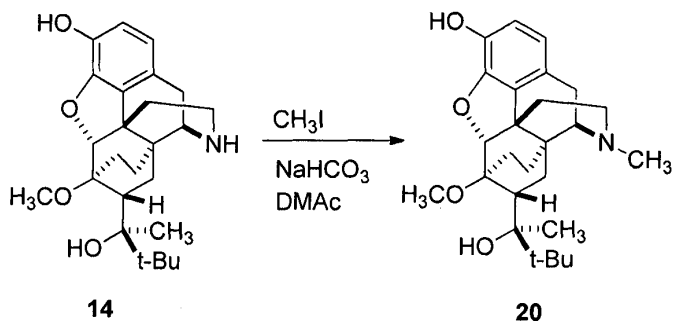
- 5 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,70 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,83-5,71 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 5,09 (dd, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,1 (m, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,28-1,94 (m, 5H), 1,71 (dd, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,14-1,05 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,82-0,71 (m, 1H).

LC/MS (ESI),  $m/z$  = 466,1  $[\text{M} = \text{H}]^+$  (Calc: 465,3).

### Ejemplo 12

- 10 Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10S,13aR,13bR)-7-alil-1-benciloxi-10-*terc*-butil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-10-metil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (19)



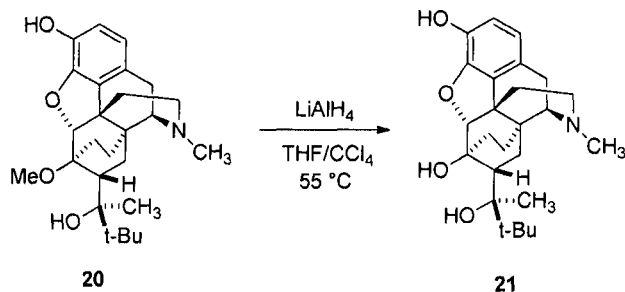


A una solución de norbuprenorfina (14) (5,6 g, 13,5 mmol) en DMAc (60 ml) se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  (3,4 g, 40,6 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,93 ml, 14,85 mmol) a temperatura ambiente. El progreso de la N-metilación se controló por HPLC. Después de 24 h de agitación, el material de partida se había consumido y la reacción se consideró completada. Se añadió la mezcla de reacción en agua (100 ml) y el pH de la suspensión blanca resultante se ajustó a 9,0 con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso (5 ml, 29 % en peso). Después de mantener a temperatura ambiente durante 2 h, la suspensión se filtró. La torta húmeda se lavó con agua (2 × 10 ml), se secó en un horno a 50 °C bajo vacío con purga de  $\text{N}_2$  para proporcionar 5,21 g de compuesto 20 (Husbands, SM, et al., supra) (90,0 % de rendimiento) como un sólido de color blanquecino con una pureza del 98,9 %. Se purificó adicionalmente una muestra (500 mg) por cromatografía en columna para dar 374 mg (rendimiento 74 %) del compuesto 20 como un sólido blanco con una pureza de > 99 %.

RMN <sup>1</sup>H δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,69 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,33-2,15 (m, 6H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,85-1,22 (m 4H), 1,35 (s, 3H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,17-1,5 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,77-0,68 (m, 1H).

LC/MS (ESI),  $m/z = 428,2$  [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 427,3).

(b) Síntesis de 7 $\alpha$ -[(2S)-3,3-dimetil-2-hidroxibutan-2-il]-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,6-dihidroxi-17-metil-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etanomorfinano (21):



El compuesto 21 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la preparación del compuesto 2 usando el compuesto 20 en lugar del compuesto 1. Después del aislamiento, se obtuvieron 3,76 g de compuesto 21 (82,5 %) con una pureza del 92,7 % como un sólido blanquecino. Se purificó adicionalmente una muestra por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 21 con > 99 % de pureza como un sólido blanco.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,72 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,48 (s ancho, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,61-2,59 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,19-1,79 (m, 6H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,98-0,91 (m, 1H), 0,63-0,54 (m, 1H).

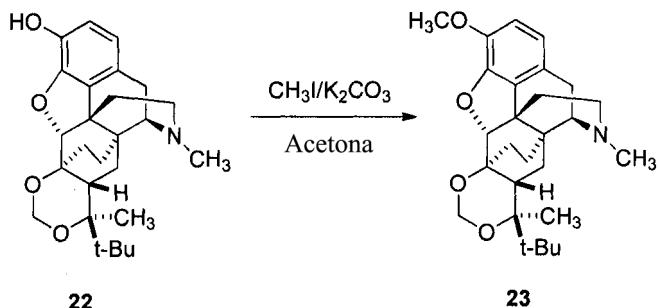
LC/MS (ESI),  $m/z = 414,2$  [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 413,3).

(c) El compuesto del título 22 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para preparar el compuesto 3 usando el compuesto 21 en lugar de compuesto 2. Después de la purificación por cromatografía en columna, se aislaron 0,45 g (14,4 % de rendimiento) del compuesto 21 con una pureza del 98,3 % como un sólido de color blanquecino.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,71 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27-1,86 (m, 4H), 1,72 (dd, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,17-1,16 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,84-0,70 (m, 1H).

LC/MS (ESI),  $m/z = 425,9$  [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 425,3).

### Ejemplo 14

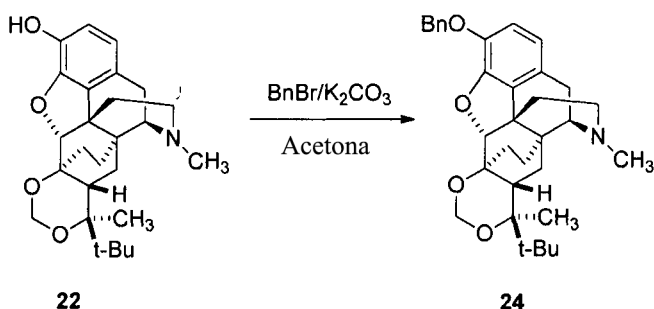
Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10S,13aR,13bR)-10-*terc*-butil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-1-metoxi-7,10- dimetil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (23)

- 5 El compuesto del título 23 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para preparar el compuesto 7 usando yoduro de metilo en lugar de bromuro de bencilo y el compuesto 22 en lugar de compuesto 3. Después de cromatografía en columna, se aislaron 168 mg (81,3 % de rendimiento) del compuesto 23 con una pureza de > 99 % como un sólido blanco.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,70 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,12 (d, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,35-1,95 (m, 8H), 1,70 (dd, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,16-1,6 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,82-0,71 (m, 1H).

LC/MS (ESI),  $m/z = 440,0$  [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 439,3).

### Ejemplo 15

Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10S,13aR,13bR)-1-benciloxi-10-*terc*-butil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-7,10-dimetil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (24)

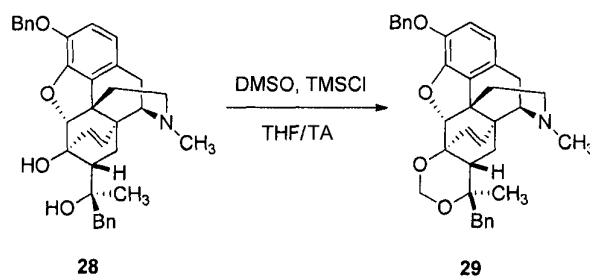
El compuesto del título 24 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para preparar el compuesto 7 usando el compuesto 22 en lugar del compuesto 3. Después de cromatografía en columna, se aislaron 590 mg (98 % de rendimiento) del compuesto 24 con una pureza del 97,7 % como un blanco sólido.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,45-7,42 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 5,25-5,7 (m, 4H), 5,01 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,06-2,99 (m, 3H), 2,93 (dd, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,35-1,96 (m, 5H), 1,71 (dd, 1H), 1,56 (s ancho, 2H), 1,43 (s, 3H), 4,41-1,32 (m, 1H), 1,13-1,5 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,80-0,74 (m, 1H).

LC/MS (ESI),  $m/z = 542,2$   $[M = H]^+$  (Calc: 541,3).

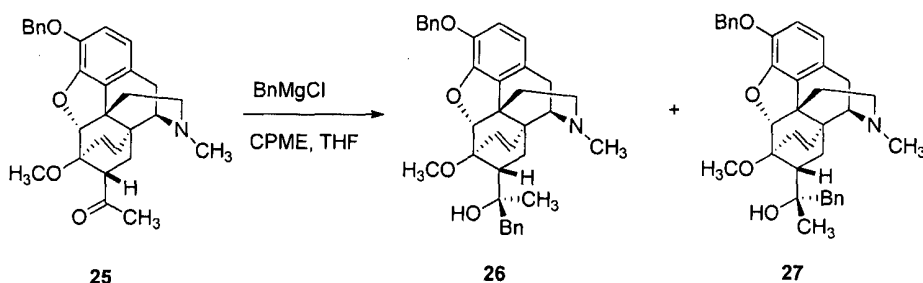
### Ejemplo 16

Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10R,13aR,13bR)-10-bencil-1-benciloxi-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-7,10-dimetil-8a,13a-eteno-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (29)



El material de partida, (R)-2-(1-benciloxi-17-metil-4,5 $\alpha$ -epoxi-6-hidroxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etenomorfinan-7 $\alpha$ -il)-1-fenilpropan-2-ol (27), se preparó en dos etapas a partir de 3-benciloxi-4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ -(etanon-2-il)-6-metoxi-17-metil-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etenomorfinano (25) (N.º CAS 1020267-11-1) como sigue:

- 5 (a) Síntesis de (R)-2-[3-benciloxi-4,5 $\alpha$ -epoxi-6-hidroxi-17-metil-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etenomorfinan-7 $\alpha$ -il]-1-fenilpropan-2-ol (26) y (S)-2-[3-benciloxi-4,5 $\alpha$ -epoxi-6-hidroxi-17-metil-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etenomorfinan-7 $\alpha$ -il]-1-fenilpropan-2-ol (27):



10 A una mezcla de éter de ciclopentil metilo (CPME) (187 ml) y cloruro de bencilmagnesio (393 ml, 1,0 M, 0,39 mol) en éter dietílico se le añadió THF (51 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se formó un precipitado y la mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadió una solución del compuesto 25 (60,0 g, 0,13 ml) en CPME (100 ml) en tres porciones con 30 minutos de tiempo de reacción aproximadamente entre adiciones. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de la tercera adición, el compuesto 25 se había consumido y la reacción se consideró completa.

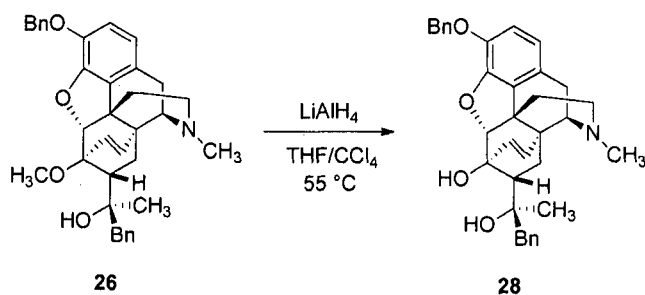
15 La mezcla de reacción se vertió a 0 °C en una mezcla de agua (375 ml) y solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CPME (750 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto de reacción en bruto como un aceite ámbar. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano, y después de la eliminación del eluyente a vacío, se obtuvo 35,0 g (48,6 % de rendimiento) del compuesto en bruto 26 ( $R_f$  = 0,5; 30 % de acetato de etilo/hexano) y 24,1 g (33,5 % de rendimiento) del compuesto en bruto 27 ( $R_f$  = 0,2; 30 % de acetato de etilo/hexano).

25 El compuesto en bruto 26 se purificó por recrystalización en etanol (1,2 l) para dar 18,5 g del compuesto 26 como un sólido blanco con una pureza de > 99 %. RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,39-7,20 (m, 10H), 6,65 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,10-5,5 (m, 2H), 4,53 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,22 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,51 (d, 1H), 2,39-2,34 (m, 5H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H), 0,98-0,93 (m, 4H). LC/MS (ESI),  $m/z$  = 550,2 [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 549,3). La estereoquímica del compuesto 26 también se confirmó por análisis de rayos X.

30 El compuesto en bruto 27 (7,5 g) se purificó por recrystalización en etanol (0,25 l) para dar 3,8 g de compuesto 27 como un sólido blanco con una pureza de > 99 %. RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,41-7,15 (m, 10H), 6,67 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,23 (d, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,49-2,37 (m, 6H), 2,14-2,12 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,86 (dd, 1H), 1,00 (dd, 1H), 0,83 (s, 3H). LC/MS (ESI),  $m/z$  = 550,2 [ $M = H$ ]<sup>+</sup> (Calc: 549,3). La estereoquímica del compuesto 27 también se confirmó por análisis de rayos X.

El 3-benciloxi-4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ -(etanon-2-il)-6-metoxi-17-metil-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etenomorfinano (25) (N.º CAS 1020267-11-1) se puede preparar como se describe en la bibliografía, por ejemplo, en CZ 300995 B6 o WO 2008/048957.

- 35 (b) Síntesis de (R)-2-(1-benciloxi-17-metil-4,5 $\alpha$ -epoxi-6-hidroxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etenomorfinan-7 $\alpha$ -il)-1-fenilpropan-2-ol (28):



El compuesto 28 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la preparación del compuesto 2 usando el compuesto 26 en lugar del compuesto 1. Después del aislamiento, se obtuvieron 4,2 g de compuesto 28 (97,9 %) con una pureza de > 99 %.

- 5 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,42-7,24 (m, 10H), 6,64 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,11 (s ancho, 1H), 3,16 (s ancho, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 5H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 a 0,93 (m, 1H).

LC/MS (ESI),  $m/z$  = 536,3 [ $\text{M} = \text{H}$ ] $^+$  (Calc: 535,3).

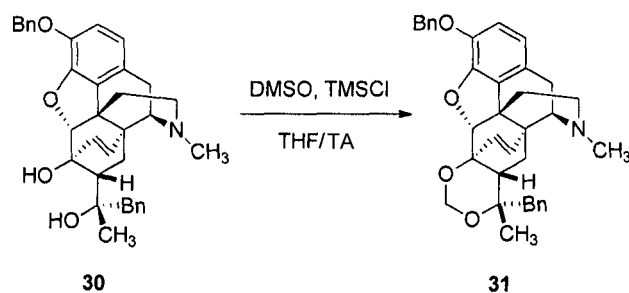
- 10 (c) El compuesto del título 29 se sintetizó de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para preparar el compuesto 3 usando el compuesto 28 en lugar de compuesto 2. Después de cromatografía en columna, se aislaron 0,92 g (23,5 % de rendimiento) del compuesto 29 con una pureza del 94,6 % como un sólido de un color blanco.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 8H), 6,61 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,25 a 3,17 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 5H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,01-0,94 (m, 1H).

- 15 LC/MS (ESI),  $m/z$  = 548,3 [ $\text{M} = \text{H}$ ] $^+$  (Calc: 547,3).

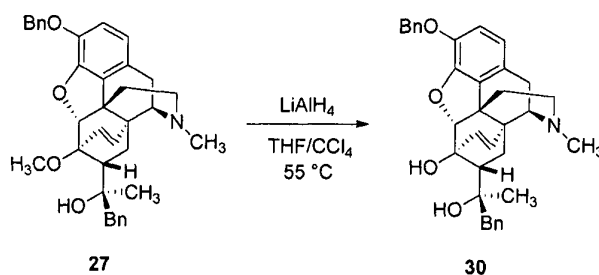
### Ejemplo 17

Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10S,13aR,13bR)-10-bencil-1-benciloxi-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-7,10-dimetil-8a,13a-eteno-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolina (31)



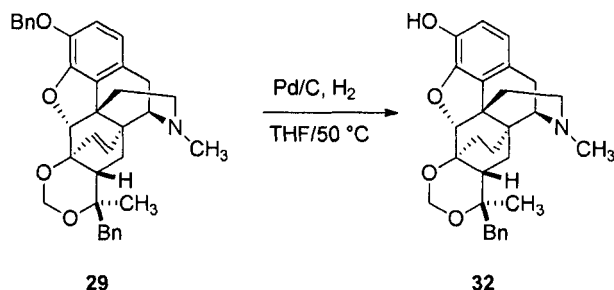
- 20 El compuesto del título 31 se puede sintetizar de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 16 para preparar el compuesto 29 usando (S)-2-(1-benciloxi-17-metil-4,5 $\alpha$ -epoxi-6-hidroxi-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -etenomorfino -7 $\alpha$ -il)-1-fenilpropan-2-ol (30) en lugar de compuesto 28.

El compuesto 30 se puede sintetizar de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 16 para la preparación del compuesto 28 usando el compuesto 27 en lugar de compuesto 26.



**Ejemplo 18**

Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10R,13aR,13bR)-10-bencil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-7,10-dimetil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolin-1ol (32)



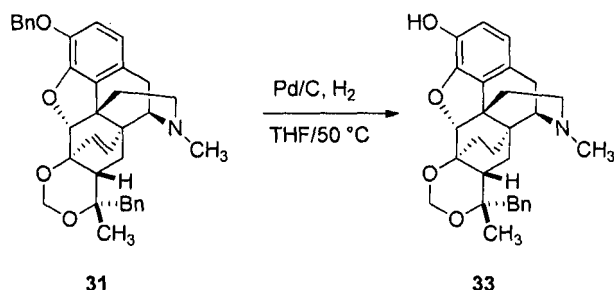
5 Una mezcla del compuesto 29 (500 mg, 1,08 mmol) en THF (5 ml) se hidrogenó a 50 °C en el 10 % de Pd/C (250 mg). El progreso de la reacción se controló por HPLC y todo el material de partida 29 se consumió después de 24 h. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró hasta un residuo para dar 0,38 g de compuesto en bruto 32. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetona 2:1) para dar 0,16 g del compuesto del título 32 (38,1 % de rendimiento) con una pureza del 95,0%.

10 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,30-7,26 (m, 5H), 6,71 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,48 (dd, 1H), 2,36-2,22 (m, 5H), 2,17-1,84 (m, 4H), 1,69 (dd, 1H), 1,42-1,32 (m, 4H), 1,25-1,7 (m, 3H), 0,90-0,78 (m, 1H).

LC/MS (ESI),  $m/z$  = 460,12 [ $M = H$ ] $^+$  (Calc: 459,6).

**Ejemplo 19**

15 Preparación de (4bS,8R,8aR,9aR,10S,13aR,13bR)-10-bencil-5,6,7,8,9,9a,10,13b-octahidro-7,10-dimetil-8a,13a-etano-4,8-metanobenzofuro [3,2-e] [1,3] dioxino [4,5-g] isoquinolin-1ol (33)

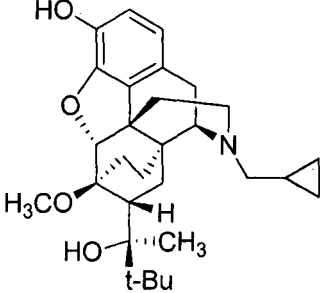
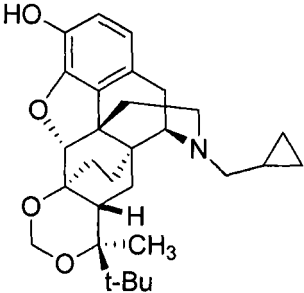
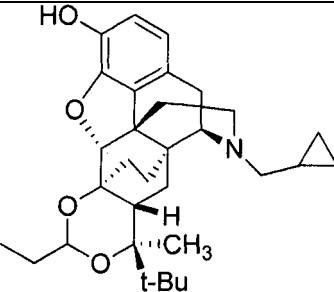
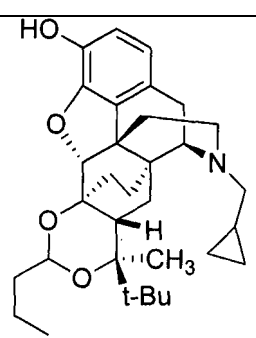


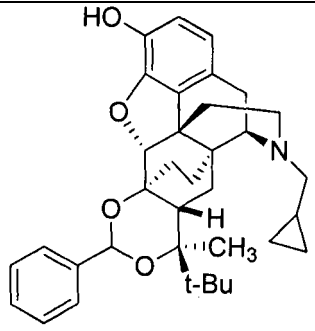
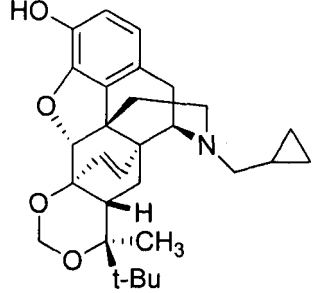
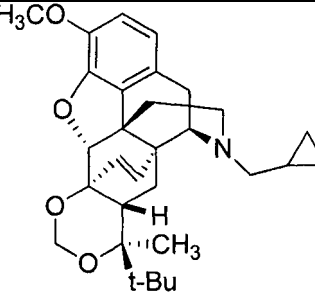
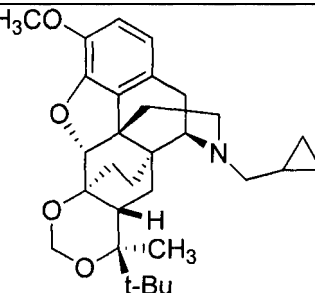
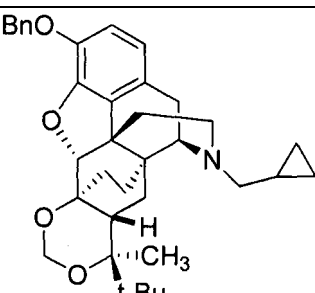
El compuesto del título 33 se puede sintetizar de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 18 para preparar el compuesto 32 usando el compuesto 31 en lugar de compuesto 29.

**Ejemplo 20**

La siguiente tabla proporciona resultados sobre la eficacia de la unión y la respuesta de la actividad de los compuestos representativos de la invención a los receptores  $\mu$ - y  $\kappa$ -opioides. La afinidad de unión (representada como valores de  $K_i$ ) y la respuesta de la actividad en ensayos funcionales (representada como valores de  $\text{CE}_{50}$  y  $E_{\text{max}}$ ) se determinaron como se ha descrito anteriormente. Los valores correspondientes también están disponibles para la buprenorfina como referencia.

TABLA 1

| Compuesto | Estructura                                                                          | Receptor $\mu$ -opioide |           |           | Receptor $\kappa$ -opioide |           |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|-----------|----------------------------|-----------|-----------|
|           |                                                                                     | $K_i$                   | $CE_{50}$ | $E_{max}$ | $K_i$                      | $CE_{50}$ | $E_{max}$ |
|           |                                                                                     | (nM)                    | (nM)      | (%)       | (nM)                       | (nM)      | (%)       |
|           | Buprenorfina:                                                                       | 0,30                    | 0,45      | 11,00     | 0,04                       | 0,56      | 11,00     |
|           |    |                         |           |           |                            |           |           |
| 3         |   | 0,45                    | 0,86      | 46,67     | 0,12                       | 22,66     | 16,67     |
| 4         |  | 0,35                    | 1,40      | 59,67     | 0,19                       | 4,42      | 16,00     |
| 5         |  | 0,54                    | 3,54      | 50,67     | 0,72                       | 9,48      | 13,67     |

|                    |                                                                                     |      |      |       |      |       |      |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|------|-------|------|
| 6                  |    | 2,26 | 5,35 | 33,33 | 4,61 | > 20  | 0,33 |
| 11                 |    | ND   | 1,56 | 46    | 0,44 | 7,76  | 25   |
| 12                 |   | ND   | 460  | 36    | 30,1 | 593   | 40   |
| 8                  |  | ND   | 85,4 | 43    | 7,22 | 855   | 31   |
| 7                  |  | ND   | 950  | 56    | 757  | > 20k | 0    |
| ND: No determinado |                                                                                     |      |      |       |      |       |      |

Los resultados de las pruebas *in vitro* de la Tabla 1 muestran que los compuestos de la invención generalmente tienen una alta afinidad de unión para los receptores  $\mu$ - y/o  $\kappa$ -opioides, y que estos compuestos activan estos receptores como agonistas parciales a totales. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean

útiles para el tratamiento de afecciones, en particular del dolor, que son sensibles a la activación de los receptores  $\mu$ -y  $\kappa$ -opioides.

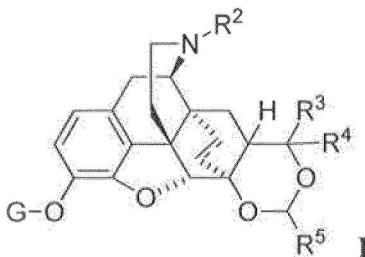
5 Los compuestos 3, 11, 17, 18, 22, 23, y 32 también han demostrado actividad del receptor  $\delta$ -opioide y los compuestos 3, 11, 17, 22, 23 y 32 han demostrado actividad del receptor ORL-1 en los ensayos de unión de ligando y celular de Perkin Elmer®.

Habiendo descrito ahora completamente esta invención, los expertos en la técnica entenderán que la misma se puede poner en práctica dentro de un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar al alcance de la invención o cualquier realización de la misma.

10 Otras formas de realización de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de consideración de la memoria descriptiva y de la práctica de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solamente a modo de ejemplo, con el verdadero alcance y espíritu de la invención que está indicado por las reivindicaciones siguientes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 5 G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG;

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, (cicloalquil) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en el que sus porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

- 10 R² es

(a) hidrógeno, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, o carboxamido; o

- (b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi) carbonilo, o (heteroarilalcoxi) carbonilo, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

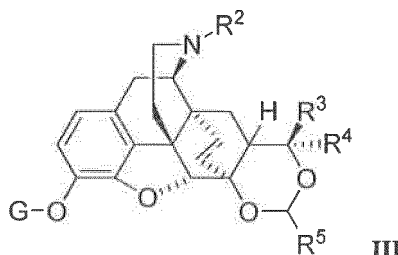
- R³ y R⁴ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y

// es un enlace sencillo o un doble enlace.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es

- 30 b) un compuesto que tiene la Fórmula III:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

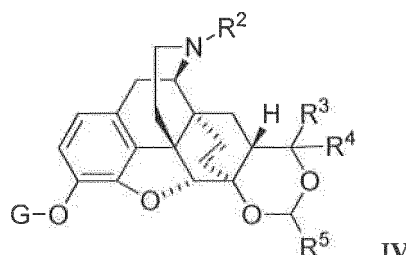
R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y

heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo;

5  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y

$G$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $\text{---}$  son como se define en reivindicación 1.

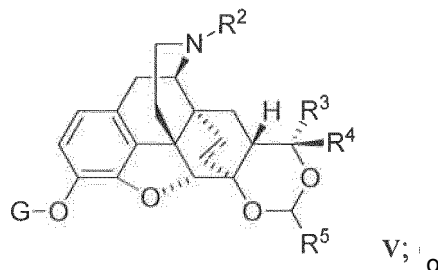
10 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la Fórmula IV:



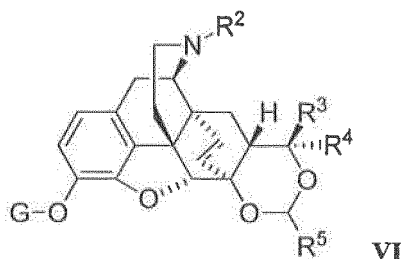
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $G$ ,  $R^1$ - $R^5$  y  $\text{---}$  son como se define en la reivindicación 1.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el compuesto es

15 a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 opción a) y 3, que tiene la Fórmula V:

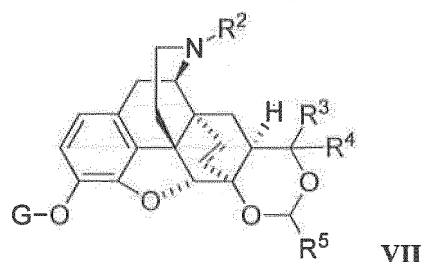


b) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 opción b) o 3, que tiene la Fórmula VI:



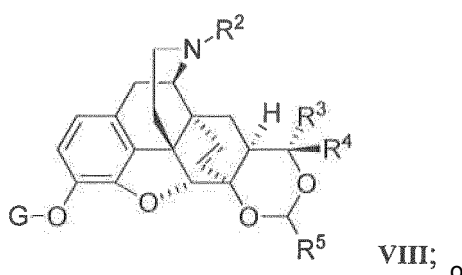
20 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $G$ ,  $R^1$ - $R^5$  y  $\text{---}$  son como se define en la reivindicación 1.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la Fórmula VII:



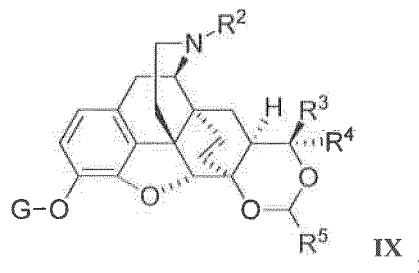
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que G, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> y  $\diagup$  son como se define en la reivindicación 1, en el que preferentemente el compuesto es

a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 opción a) que tiene la Fórmula VIII:



5

b) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 opción b) que tiene la Fórmula IX:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que G, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> y  $\diagup$  son como se define en la reivindicación 2.

10 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que

a) G es R<sup>1</sup> y en el que preferentemente

i) R<sup>1</sup> es hidrógeno;

ii) R<sup>1</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo; o

15 iii) R<sup>1</sup> es (cicloalquil) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi y alcóxicarbonilo; o

b) G es PG,

20 en el que preferentemente PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo) alquilo, acilo, sililo y carbonato, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido, y

en el que más preferentemente PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo) alquilo, benzoilo, (benciloxi) carbonilo, alcóxicarbonilo, alquilqueno y sililo, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido y

25 en el que aún más preferentemente PG se selecciona del grupo que consiste en metilo, *terc*-butilo, bencilo opcionalmente sustituido, benzoilo opcionalmente sustituido, acetilo, trimetilsililo, *terc*-butil dimetilsililo, *terc*-

butildifenilsililo y tri-isopropilsililo, y/o

c) R<sup>2</sup> es

i) hidrógeno, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, o carboxamido, o

5 ii) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi) carbonilo, o

(heteroarilalcoxi) carbonilo, cualquiera de los cuales que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi y alcóxicarbonilo; y preferentemente

10 (cicloalquilo) C<sub>3-7</sub> alquilo (C<sub>1-4</sub>) o (cicloalqueno) C<sub>3-7</sub> alquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi y alcóxicarbonilo (C<sub>1-4</sub>), y más preferentemente ciclopropilalquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclobutilalquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopentilalquilo (C<sub>1-4</sub>), o ciclohexilalquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi y alcóxicarbonilo (C<sub>1-4</sub>).

15 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que

20 a) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalqueno C<sub>3-7</sub> alquilo (C<sub>1-4</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>1-4</sub>), arilalquilo (C<sub>1-4</sub>), y heteroarilalquilo (C<sub>1-4</sub>), en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y en el que preferentemente R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alqueno C<sub>2-6</sub>, en el que los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> y alqueno C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y

25 en el que más preferentemente R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido; y/o

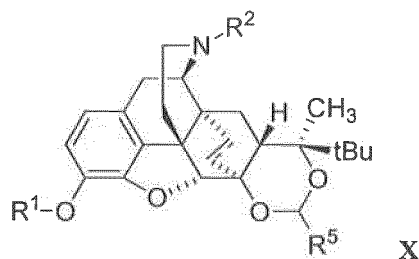
30 b) R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalqueno C<sub>3-7</sub> alquilo (C<sub>1-4</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>1-4</sub>), arilalquilo (C<sub>1-4</sub>), y heteroarilalquilo (C<sub>1-4</sub>), en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y

35 en el que preferentemente R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heterociclo, arilo, y heteroarilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo; y

40 en el que más preferentemente R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, y alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; y

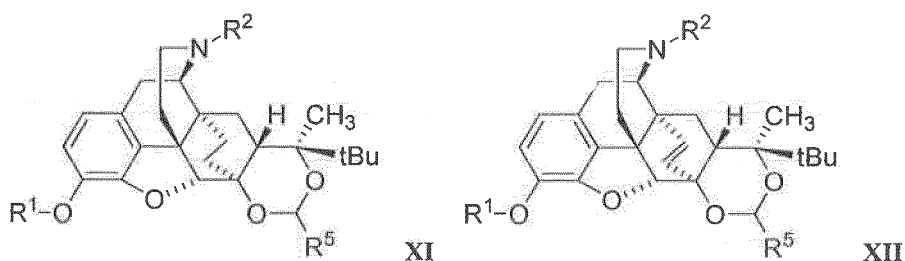
en el que incluso más preferentemente R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo.

45 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4 opción a), en el que G es R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es *tert*-butilo que tiene la Fórmula X:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $\diagup$  son como se define en la reivindicación 2; y en el que preferentemente:

a) el compuesto es un compuesto que tiene la Fórmula XI o Fórmula XII:



5

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^5$  son como se define en la reivindicación 2; y/o

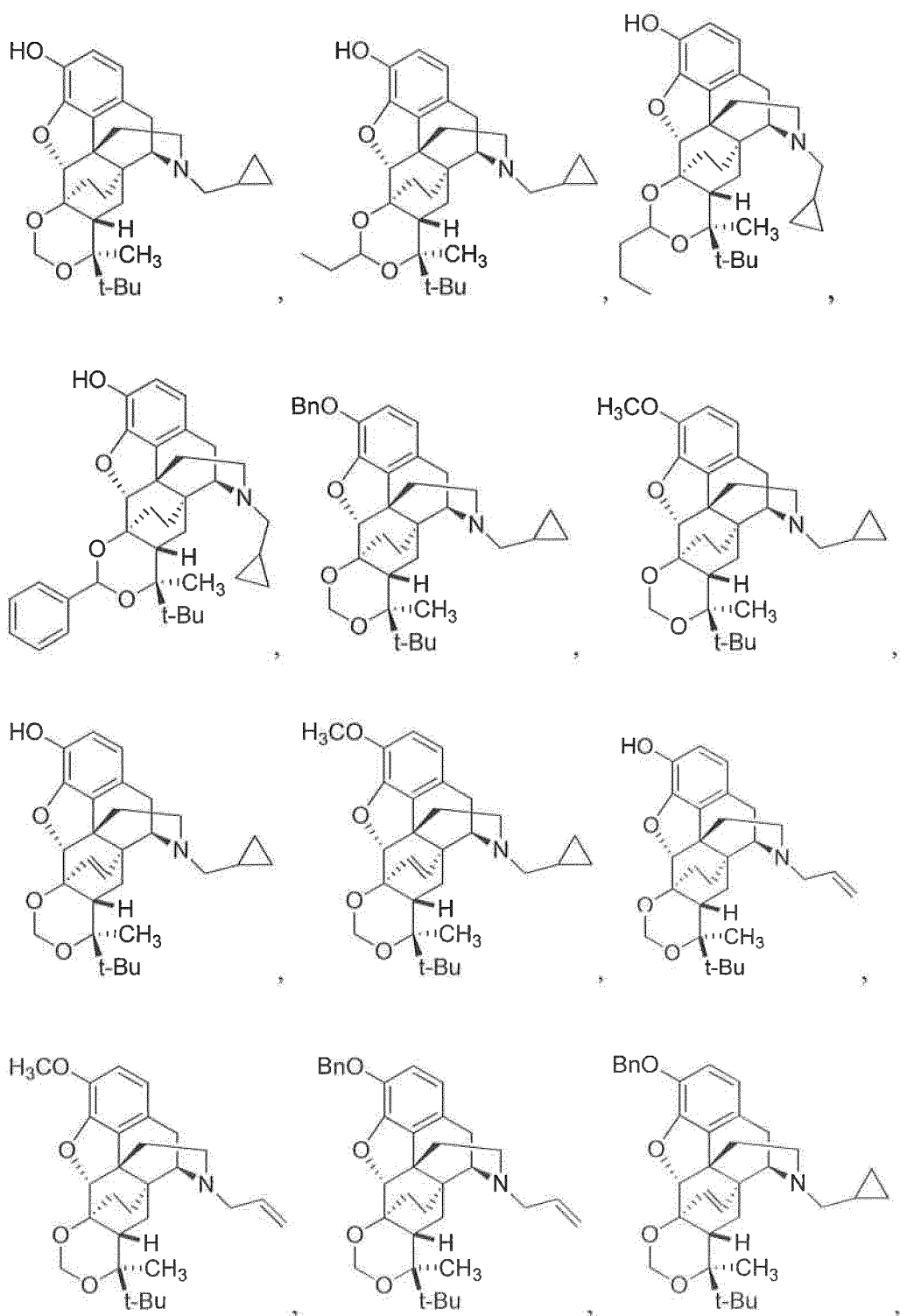
b)  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo;

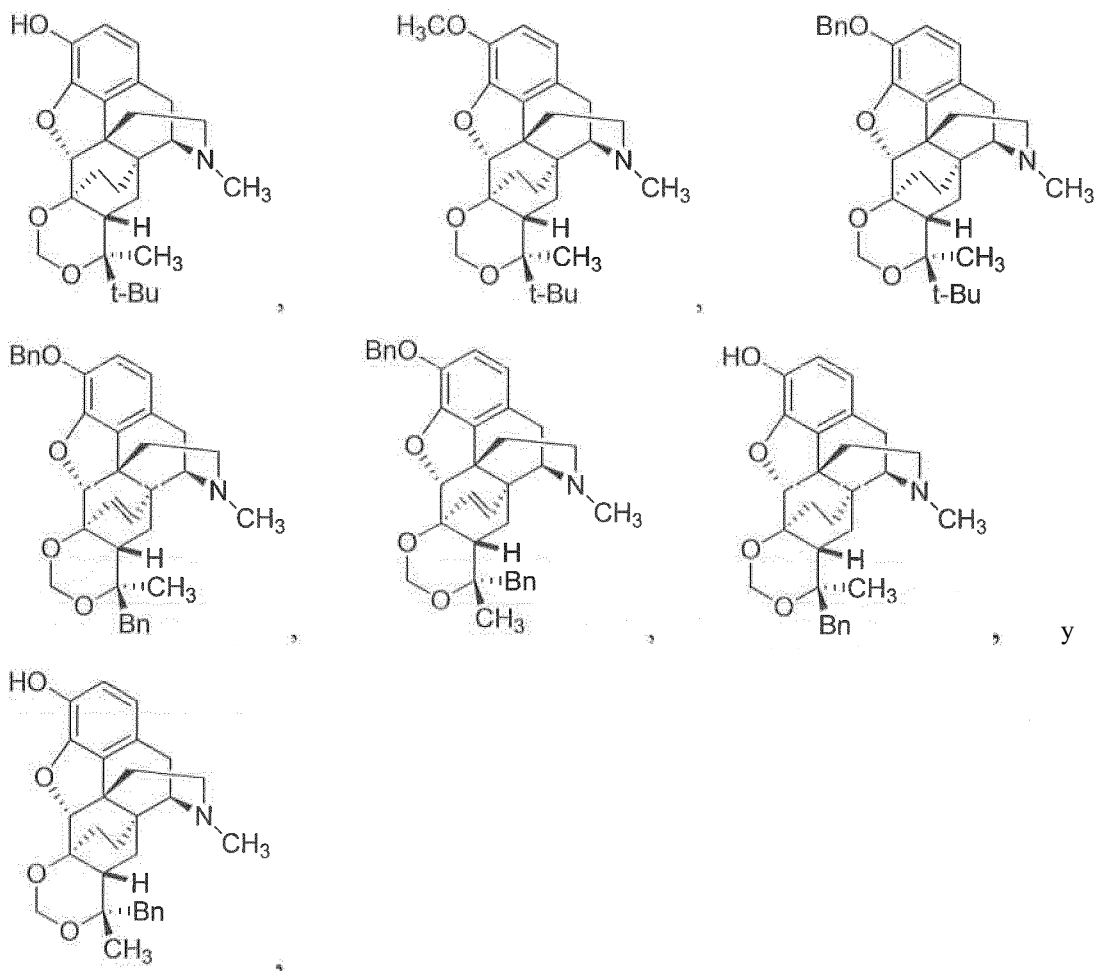
10

$R^2$  es alqueno  $C_{2-6}$ , ciclopropilalquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentilalquilo ( $C_{1-4}$ ) o ciclohexilalquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcoxycarbonilo  $C_{1-4}$ , y

$R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o fenilo

9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



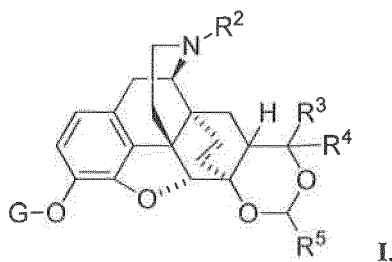


o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que el compuesto está radiomarcado con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ .
12. Un método de cribado de un compuesto candidato para la capacidad de unirse a un receptor opioide usando un compuesto radiomarcado o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la reivindicación 11, que comprende a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en el receptor para formar un compuesto complejo; b) valorar el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.
13. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del dolor, estreñimiento, diarrea, retirada de la adicción al alcohol o retirada de la adicción a las drogas, y en el que preferentemente el uso es para tratar el dolor y en el que más preferentemente dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico, y en el que aún más preferentemente dicho dolor es dolor crónico, y en el que aún más preferentemente dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio o dolor inflamatorio.
15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, estreñimiento, diarrea, retirada de la adicción al alcohol o retirada de la adicción a las drogas y preferentemente para el tratamiento del dolor, en el que más preferentemente dicho dolor es dolor agudo,

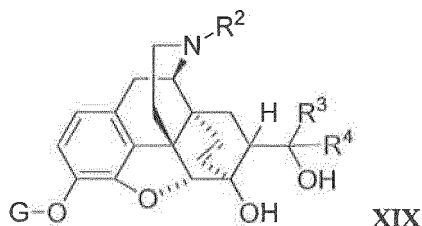
dolor crónico o dolor quirúrgico, y en el que incluso más preferentemente dicho dolor es dolor crónico, y en el que incluso más preferentemente dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio o dolor inflamatorio.

- 5 16. Un kit, que comprende un recipiente que contiene una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, e instrucciones para su uso terapéutico.
17. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula I



que comprende:

- 10 la reacción de un compuesto de Fórmula XIX



con  $(R^5CH_2)_2SO$ , en la que

- 15  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo, (heterociclo) alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, y alcóxicarbonilo, en presencia de un haluro de trialquilsililo y un disolvente aprótico para dar un compuesto de Fórmula I, y en el que preferentemente:
- 20 a) dicho  $(R^5CH_2)_2SO$  se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, di (n-propil) sulfóxido, di (n-butil) sulfóxido y dibencilsulfóxido;
- b) el haluro de trialquilsililo se selecciona del grupo que consiste en cloruro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo, yoduro de trimetilsililo, o una combinación de los mismos;
- c) el disolvente es tetrahidrofurano;
- 25 d) el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente;
- e)  $R^2$  es ciclopropilalquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentilalquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexilalquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;
- 30 f)  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y alqueno  $C_{2-6}$ , en el que los grupos alquilo  $C_{1-6}$  y alqueno  $C_{2-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi y alcóxicarbonilo;
- g) G es  $R^1$  y en el que preferentemente  $R^1$  es hidrógeno;
- 35 h)  $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalqueno  $C_{3-7}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno,

está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ ; y en el que  $R^5$  preferentemente es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo; y/o

i) el proceso da un compuesto de Fórmula XV:

