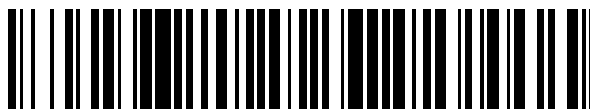


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 305**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/10** (2006.01)

**C07D 471/20** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2013** **PCT/IB2013/002783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014** **WO14091297**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013** **E 13823986 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017** **EP 2931726**

54 Título: **Morfinanos espirocíclicos y su uso**

30 Prioridad:

**14.12.2012 US 201261737567 P**

**14.03.2013 US 201361783035 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.07.2017**

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA LP (100.0%)**  
**One Stamford Fórum, 201 Tresser Boulevard**  
**Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

**GOEHRING, R., RICHARD;**  
**TAFESSE, LAYKEA y**  
**YOUNGMAN, MARK, A.**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

ES 2 621 305 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

Morfinanos espirocíclicos y su uso

## 5 Antecedentes de la invención

### Campo de la invención

La presente solicitud se desarrolla en el campo de la química médica. La solicitud se refiere a morfinanos espirocíclicos novedosos, incluyendo morfinanos espirocíclicos de hidantoína y de urea, y a composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de estos compuestos. La solicitud también se refiere a métodos de elaboración de morfinanos espirocíclicos de hidantoína y de urea, y a su uso.

### Descripción de la técnica relacionada

El dolor es el síntoma más común por el cual los pacientes solicitan asesoramiento y tratamiento médico. Mientras que el dolor agudo suele ser autolimitado, el dolor crónico puede durar 3 meses o más y puede conducir a cambios significativos en la personalidad del paciente, su estilo de vida, su capacidad funcional y su calidad de vida general (K. M. Foley, *Pain*, en *Cecil Textbook of Medicine* 100-107, editores J. C. Bennett y F. Plum, 20ª edición. 1996). *J. Med. Chem.* 1996, 39, 1816-1822 desvela ligandos bivalentes derivados de naltrexona que tienen actividad antagonista opioide.

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

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

Los agonistas de receptor opioide kappa ( $\kappa$ ) se han evaluado como alternativas a los analgésicos existentes para el tratamiento del dolor. Los agonistas  $\kappa$  de penetración central producen efectos antinociceptivos en ensayos preclínicos convencionales de dolor basal, inflamatorio y neuropático (Vanderah *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310: 326-333 (2004); Negus *et al.*, *Psychopharmacology (Berl)* 210: 149-159 (2010)). Sin embargo, los agonistas  $\kappa$  de penetración central también pueden producir unos efectos secundarios no deseables, tales como efectos sedantes y psicotomiméticos (Pande *et al.*, *Clin. Neuropharmacol.* 19: 92-97 (1996); Pande *et al.*, *Clin. Neuropharmacol.* 19: 451-456 (1996); y Wadenberg, *CNS Drug Rev.* 9: 187-198 (2003)).

Los agonistas de receptor opioide que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica están periféricamente restringidos y se distribuyen pobremente al sistema nervioso central después de la administración sistémica. Tales compuestos tendrían una capacidad de producir analgesia al actuar sobre receptores opioides periféricos, tales como receptores opioides  $\kappa$  periféricos, pero se reduciría su potencia para producir efectos secundarios mediados centralmente.

Existe una necesidad de analgésicos eficaces que trabajen al actuar sobre receptores opioides. Existe también una necesidad de analgésicos que trabajen al actuar sobre receptores opioides periféricos. Existe también una necesidad de analgésicos que trabajen al actuar sobre receptores opioides centrales. Existe también una necesidad de analgésicos que trabajen al actuar sobre receptores opioides  $\kappa$ . Existe también una necesidad de analgésicos que trabajen al actuar sobre receptores opioides  $\kappa$  periféricos.

### 60 Breve resumen de la invención

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos que están representados por las Fórmulas I', V', I-X, I'-A, V'-A y I-A a X-A, en lo sucesivo, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, a los que se hace referencia de forma colectiva en el presente documento como "compuestos de la invención" (en lo sucesivo en el presente documento, se hace referencia de forma individual a cada uno como "compuesto de la invención").

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de compuestos de la invención como productos 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. En concreto, la presente divulgación proporciona el uso de compuestos de la invención como moduladores de receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  y/u ORL-1, y especialmente moduladores de receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$ .

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores 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 un analgésico para tratar o prevenir el dolor; o como un agente para tratar o prevenir el síndrome de abstinencia debido a la adicción al alcohol o a drogas; o como un agente para tratar o prevenir trastornos de adicción; o como un agente para tratar una afección prurítica; o como un agente para tratar o prevenir el estreñimiento; o como un agente para tratar o prevenir la diarrea (siendo una "afección" cada uno del dolor, el síndrome de abstinencia debido a la adicción al alcohol, el síndrome de abstinencia debido a drogas, los trastornos de adicción, el prurito, el estreñimiento y la diarrea).

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento o de prevención de una afección, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, la afección es dolor (incluyendo dolor agudo, dolor crónico (que incluye pero sin limitación, dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor inflamatorio) y 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. Tales composiciones son útiles para tratar o prevenir una afección en un paciente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides. Preferiblemente, el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide  $\mu$  o el receptor opioide  $\kappa$ , o a la modulación de una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de modulación de uno o más receptores opioides en un paciente que necesita dicha modulación, que comprende administrar al paciente un receptor opioide que modula la cantidad de un compuesto de la invención.

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

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor en un paciente, tal como dolor agudo, dolor crónico (que incluye pero sin limitación, dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor inflamatorio) o dolor quirúrgico.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la invención para su uso en la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente. Preferiblemente, el receptor opioide  $\mu$  o  $\kappa$  está modulado, o los receptores opioides tanto  $\mu$  como  $\kappa$  están modulados.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la invención para su uso como un medicamento.

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

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el dolor en un paciente, tal como dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto

de la invención para tratar o prevenir un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos radiomarcados de la invención, especialmente compuestos radiomarcados  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  de la invención, y el uso de tales compuestos como radioligandos para detectar la unión a un receptor opioide en ensayos de exploración.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para explorar un compuesto candidato para determinar la capacidad de unirse a un receptor opioide, que comprende a) introducir una concentración fija de un compuesto radiomarcado de la invención en el receptor en unas condiciones que permiten la unión del compuesto radiomarcado al receptor para formar un complejo; b) valorar el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un kit, que comprende un recipiente estéril que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la invención e instrucciones para un uso terapéutico.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de elaboración de compuestos de la invención.

Realizaciones y ventajas adicionales de la divulgación se expondrán, en parte, en la descripción que sigue, y surgirán de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la divulgación. Las realizaciones y ventajas de la divulgación se lograrán y se alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente resaltados en las reivindicaciones adjuntas.

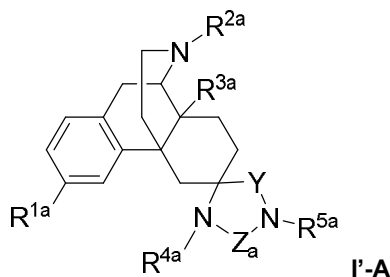
Debe apreciarse que tanto el sumario precedente como la siguiente descripción detallada son solo explicativos y a modo de ejemplo, y no son limitantes de la invención según se reivindica.

### Descripción detallada de la invención

Ciertos compuestos de la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica a partir de uno o más receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , ORL-1) de forma o bien central o bien periférica, o ambas. La respuesta farmacodinámica se puede atribuir al compuesto que o bien estimula (agoniza) o bien inhibe (antagoniza) los uno o más receptores. Ciertos compuestos de la invención pueden antagonizar uno o más receptores opioides, al tiempo que también agonizan otros uno o más receptores. Los compuestos de la invención que tienen actividad agonista pueden ser agonistas o bien parciales o bien completos.

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

En una realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula I'-A:



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

$\text{R}^{1a}$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoiloxi o alquinoiloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $\text{R}^{6a}$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

$\text{R}^{2a}$  es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$R^{3a}$  es hidrógeno, hidroxilo o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; cicloalquilo; cicloalquenilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, carboxamido, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; y un grupo protector de amina; en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

cada  $R^{6a}$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo;

Y es  $C=O$  o  $CH_2$ ;

$Z_a$  es  $C=O$  o  $CHR^{8a}$ ;

en donde  $R^{8a}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula I'-A, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

$R^{1a}$  es hidrógeno, OH, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquililoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

$R^{2a}$  es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$R^{3a}$  es hidrógeno, OH, o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo;

cada  $R^{6a}$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo;

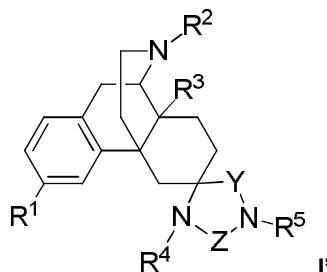
Y es  $C=O$  o  $CH_2$ ;

$Z_a$  es  $C=O$  o  $CHR^{8a}$ ;

en donde  $R^{8a}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.

5

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula I':



10 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

$R^1$  es hidrógeno, OH, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquenoilo o alquinoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

15

$R^2$  es

20

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenoil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente;

25

$R^3$  es hidrógeno, OH, o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente;

30

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo;

35

cada  $R^6$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo;

40

Y es  $C=O$  o  $CH_2$ ;

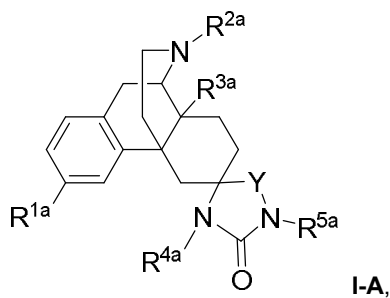
Z es  $C=O$  o  $CHR^8$ ;

45

en donde  $R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula I'-A, en donde  $Z_a$  es  $C=O$ , que están representados por la Fórmula I-A:

50



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  e Y son tal como se definen en conexión con la Fórmula I'-A.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula I-A, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

$R^1$  es hidrógeno, OH, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquiniloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

$R^2$  es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente;

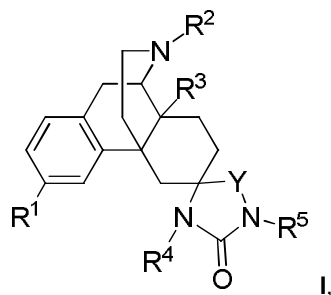
$R^3$  es hidrógeno, OH, o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo;

cada  $R^6$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo; y

Y es C=O o CH<sub>2</sub>.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula I', en donde Z es C=O, que están representados por la Fórmula I:



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

$R^1$  es hidrógeno, OH, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquiniloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

$R^2$  es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente;

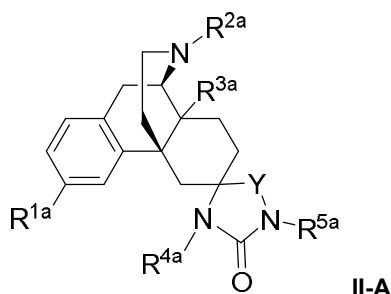
$R^3$  es hidrógeno, OH, o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo;

cada  $R^6$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo; y

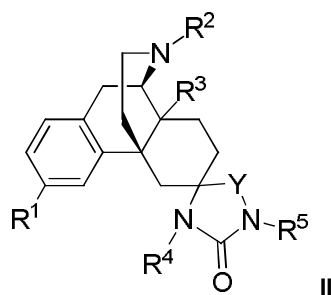
Y es  $C=O$  o  $CH_2$ .

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



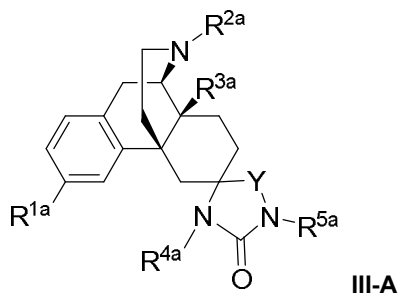
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  e Y son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con la Fórmula I'-A o la Fórmula I-A.

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



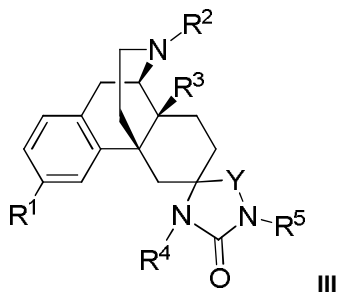
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  -  $R^5$  e Y son tal como se definen para la Fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula **III-A**:



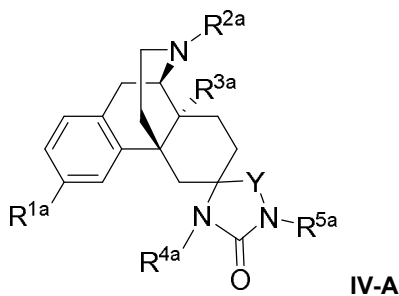
- 5 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  e Y son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con la Fórmula **I'-A** o la Fórmula **I-A**.

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



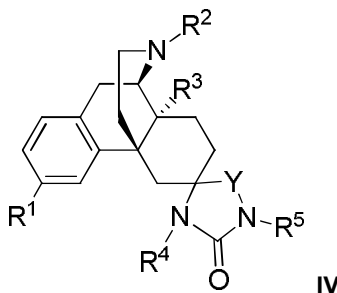
- 10 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  -  $R^5$  e Y son tal como se definen para la Fórmula **I**.

- 15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula **IV-A**:



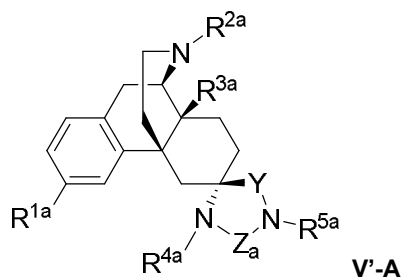
- 20 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  e Y son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con la Fórmula **I'-A** o la Fórmula **I-A**.

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



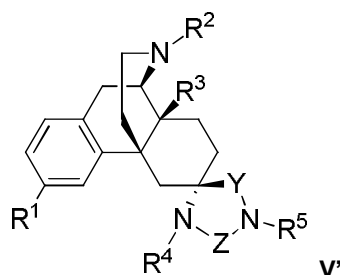
- 25 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  -  $R^5$  e Y son tal como se definen para la Fórmula **I**.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula **V'-A**:



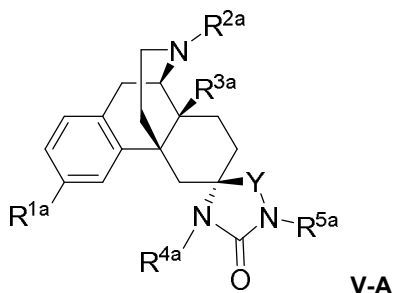
- 5 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  y, y  $Z_a$  son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con la Fórmula **I'-A** o la Fórmula **I-A**.

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



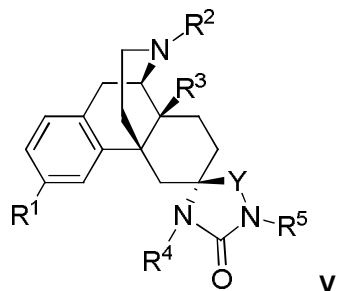
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  -  $R^5$  y, y  $Z$  son tal como se definen para la Fórmula **I'**.

- 15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula **V'-A**, en donde  $Z_a$  es  $C=O$ , que están representados por la Fórmula **V-A**:



- 20 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  e  $Y$  son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con la Fórmula **I'-A** o la Fórmula **I-A**.

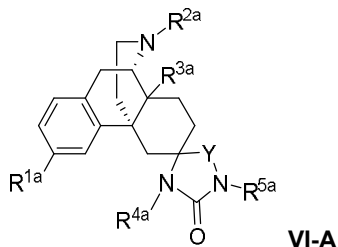
En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula **V'**, en donde  $Z$  es  $C=O$ , que están representados por la Fórmula **V**:



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  -  $R^5$  e  $Y$  son tal como se definen

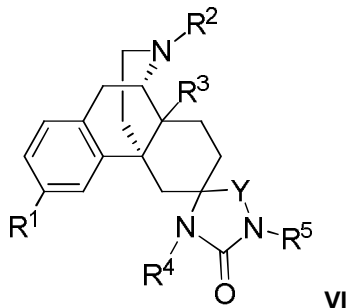
para la Fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula **VI-A**:



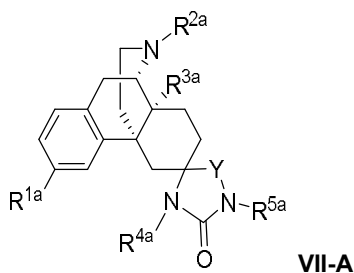
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  e Y son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con la Fórmula I'-A o la Fórmula I-A.

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



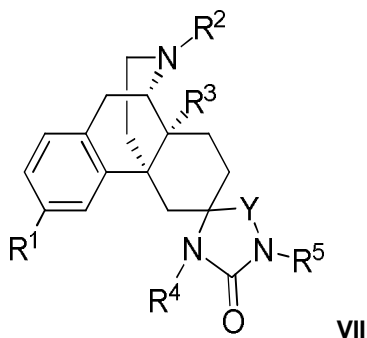
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  -  $R^5$  e Y son tal como se definen para la Fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula **VII-A**:



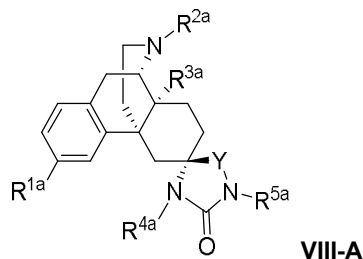
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  e Y son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con la Fórmula I'-A o la Fórmula I-A.

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



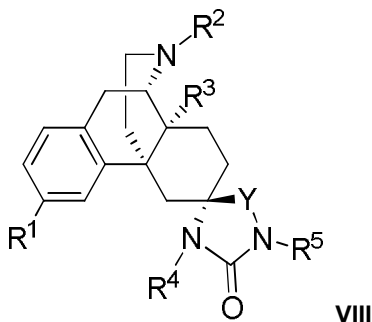
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  -  $R^5$  e Y son tal como se definen para la Fórmula I.

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



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^{1a}$  -  $R^{5a}$  e Y son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con la Fórmula I'-A o la Fórmula I-A.

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



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  -  $R^5$  e Y son tal como se definen para la Fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula V'-A, en donde  $Z_a$  es  $CHR^{8a}$ , en donde  $R^{8a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente. En una realización,  $R^{8a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , tal como alquilo  $C_{1-4}$ , y preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo o sec-propilo. En otra realización,  $R^{8a}$  es fenilo no sustituido. En otra realización,  $R^{8a}$  es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 (preferiblemente 1 o 2) grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente. Los grupos  $R^{6a}$  útiles incluyen hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo-alquilo ( $C_{1-6}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino ( $C_{1-6}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-6}$  y alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$ , y preferiblemente hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ .

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula V', en donde Z es  $CHR^8$ , en donde  $R^8$  es alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente. En una realización,  $R^8$  es alquilo  $C_{1-6}$ , tal como alquilo  $C_{1-4}$ , y preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo o sec-propilo. En otra realización,  $R^8$  es fenilo no sustituido. En otra realización,  $R^8$  es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 (preferiblemente 1 o 2) grupos  $R^6$  seleccionados de forma independiente. Los grupos  $R^6$  útiles incluyen hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo-alquilo ( $C_{1-6}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino ( $C_{1-6}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-6}$  y alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$ , y preferiblemente hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ .

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A, II-A, III-A, IV-A, V-A, VI-A, VII-A, o VIII-A (a las que se hace referencia de forma colectiva como "I-A-VIII-A"), en donde  $R^{1a}$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo (es decir,  $-C(=O)NH_2$ ). En otra realización,  $R^{1a}$  es hidroxilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' e I-VIII, en donde  $R^1$  es H, OH, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo (es decir,  $-C(=O)NH_2$ ). En otra realización,  $R^1$  es OH.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A e I-A-VIII-A, en donde  $R^{1a}$  es alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo,

arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, o alquiniloxi C<sub>2-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente. Los grupos R<sup>6a</sup> útiles incluyen hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización, R<sup>1a</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, o alquiniloxi C<sub>2-6</sub>, cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>1a</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueniloxi C<sub>2-6</sub> no sustituido, o alquiniloxi C<sub>2-6</sub> no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>1a</sup> es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi o sec-butoxi no sustituido, y ventajosamente R<sup>1a</sup> es metoxi no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>1a</sup> es etenoxi, propenoxi, isopropenoxi, butenoxi o sec-butenoxi no sustituido. En otra realización, R<sup>1a</sup> es etinoxio, propinoxio, butinoxio o 2-butinoxio no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>1</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquiniloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup> seleccionados de forma independiente. En otra realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, o alquiniloxi C<sub>2-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup> seleccionados de forma independiente. Los grupos R<sup>6</sup> útiles incluyen hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, o alquiniloxi C<sub>2-6</sub>, cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueniloxi C<sub>2-6</sub> no sustituido, o alquiniloxi C<sub>2-6</sub> no sustituido. En otra realización, R<sup>1</sup> es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi o sec-butoxi no sustituido, y ventajosamente R<sup>1</sup> es metoxi no sustituido. En otra realización, R<sup>1</sup> es etenoxi, propenoxi, isopropenoxi, butenoxi o sec-butenoxi no sustituido. En otra realización, R<sup>1</sup> es etinoxio, propinoxio, butinoxio o 2-butinoxio no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>1a</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido o hidroxilo, y preferiblemente alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido o hidroxilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido u OH, y preferiblemente alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido u OH.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es hidrógeno o carboxamido. En este aspecto de la invención, preferiblemente R<sup>2a</sup> es hidrógeno, -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, y más preferiblemente R<sup>2a</sup> es hidrógeno.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o carboxamido. En este aspecto de la invención, preferiblemente R<sup>2</sup> es hidrógeno, -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, y más preferiblemente R<sup>2</sup> es

hidrógeno.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es 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 de 5 o 6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalqueno C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C<sub>1-4</sub>), arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alcoxycarbonilo (C<sub>1-4</sub>), o heteroarilo de 5 o 6 miembros-alcoxycarbonilo (C<sub>1-4</sub>), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente. Los grupos R<sup>6a</sup> útiles son los que se han descrito en lo que antecede en conexión con R<sup>1a</sup>.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es 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 de 5 o 6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, (cicloalquilo) C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), (cicloalqueno) C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C<sub>1-4</sub>), arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alcoxycarbonilo (C<sub>1-4</sub>), o heteroarilo de 5 o 6 miembros-alcoxycarbonilo (C<sub>1-4</sub>), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, y preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o terc-butilo, y más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es (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>), y especialmente (cicloalquilo) C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tal como ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclobutil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), o ciclohexil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. Preferiblemente, R<sup>2a</sup> es ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>) no sustituido. En otra realización, R<sup>2a</sup> es ciclohexil-alquilo (C<sub>1-4</sub>) no sustituido, tal como ciclohexilmetilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es (ciclopropil)metilo no sustituido, 2-(ciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halo (tal como fluoro), halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo (C<sub>1-2</sub>)), fenilo y heterociclo (tal como tetrahidropirano). En una realización de este aspecto de la invención, R<sup>2a</sup> es bencilo, fenilo, 3-fenilpropilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o 2,2-difluoroetilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>2a</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub>, y preferiblemente alqueno C<sub>2-4</sub>, que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo), halo (tal como fluoro), halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo (C<sub>1-2</sub>)), fenilo y heterociclo (tal como tetrahidropirano). En una realización de este aspecto de la invención, R<sup>2a</sup> es 3-metil-but-2-enilo, 3-metilbut-3-enilo o 4-fenilbut-2-enilo.

- En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>2</sup> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup> seleccionados de forma independiente. En una realización, R<sup>2</sup> es 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 de 5 o 6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalqueno C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C<sub>1-4</sub>), arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alcoxycarbonilo (C<sub>1-4</sub>), o heteroarilo de 5 o 6 miembros-alcoxycarbonilo (C<sub>1-4</sub>), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup> seleccionados de forma independiente. Los grupos R<sup>6</sup> útiles son los que se han descrito en lo que antecede en conexión con R<sup>1</sup>. En otra realización, R<sup>2</sup> es 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 de 5 o 6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, (cicloalquilo) C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), (cicloalqueno) C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C<sub>1-4</sub>), arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alcoxycarbonilo (C<sub>1-4</sub>), o heteroarilo de 5 o 6 miembros-alcoxycarbonilo (C<sub>1-4</sub>), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.
- En otra realización, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, y preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o terc-butilo, y más preferiblemente metilo o etilo.
- En otra realización, R<sup>2</sup> es (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>), y especialmente (cicloalquilo) C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tal como ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclobutil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopentil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), o ciclohexil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. Preferiblemente, R<sup>2</sup> es ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>) no sustituido. En otra realización, R<sup>2</sup> es (ciclopropil)metilo no sustituido, 2-(ciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo.
- En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>3a</sup> es hidrógeno.
- En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>3a</sup> es hidroxilo o halo. En otra realización, R<sup>3a</sup> es hidroxilo.
- En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>3</sup> es OH o halo. En otra realización, R<sup>3</sup> es OH.
- En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>3a</sup> es alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.
- En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>3a</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y

cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente. Los grupos R<sup>6a</sup> útiles son los que se han descrito en lo que antecede en conexión con R<sup>1a</sup>.

5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>3a</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>3</sup> es alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están  
15 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup> seleccionados de forma independiente. En otra realización, R<sup>3</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>, en donde dicho  
20 arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup> seleccionados de forma independiente. Los grupos R<sup>6</sup> útiles son los que se han descrito en lo que antecede en conexión con R<sup>1</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

25 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; cicloalquilo; cicloalquenilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están  
30 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

35 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>; heterociclo de 5 o 6 miembros; fenilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros; y alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>) opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; en donde  
40 dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, fenilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde o bien R<sup>4a</sup> o bien R<sup>5a</sup> es un grupo protector de amina y el otro se selecciona de entre el grupo  
45 que consiste en hidrógeno; cicloalquilo; cicloalquenilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente. En una  
50 realización, el grupo protector de amina es -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de  
55 entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno.

60 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los dos hidrógeno.

65 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>4a</sup> es hidrógeno y R<sup>5a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro,

- amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en
- 5 hidroxilo, halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquenilo  $C_{3-6}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.
- 10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, y más preferiblemente alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, tal como metilo o etilo.
- 15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo) sustituido con halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$  (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ .
- 20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es bencilo, en donde el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo.
- 25 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente. En otra realización,  $R^{5a}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquenilo  $C_{3-6}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde
- 30 dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente. En otra realización,  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.
- 35 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'**, **V'** y **I-VIII**, en donde  $R^4$  es hidrógeno y  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ . En la presente realización,  $R^5$
- 40 es preferiblemente alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, y más preferiblemente alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido.
- 45 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquenilo  $C_{3-6}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.
- 50 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, y más preferiblemente  $R^{4a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido.
- 55 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo) sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$  (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ .
- 60 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  es bencilo, en donde el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo.
- 65

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde R<sup>5a</sup> es hidrógeno y R<sup>4a</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente. En otra realización, R<sup>4a</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente. En otra realización, R<sup>5a</sup> es hidrógeno y R<sup>4a</sup> es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub>. En la presente realización, R<sup>4</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, y más preferiblemente R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son cada uno de forma independiente alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquenilo  $C_{3-6}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde tanto R<sup>4a</sup> como R<sup>5a</sup> son de forma independiente alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, y más preferiblemente, de forma independiente, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido. En otra realización, tanto R<sup>4a</sup> como R<sup>5a</sup> son metilo o etilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  son de forma independiente alquilo  $C_{1-6}$ , y más preferiblemente alquilo  $C_{1-4}$ , sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente. En otra realización, tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  son de forma independiente alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquenoilo  $C_{3-6}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente. En otra realización, tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  son metilo, cada sustituido de forma independiente con trifluorometilo, ciano, ciclopropilo, fenilo no sustituido, o fenilo sustituido con hidroxilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  son de forma independiente cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente. En otra realización,  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquenilo  $C_{3-6}$ , heterociclo de 5 o 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente. En otra realización, tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  son fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno de forma independiente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcocarbonilo; y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>. En la presente realización, preferiblemente tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> son de forma independiente alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, y más preferiblemente, de forma independiente, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde Y es C=O.

5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'**, **V'** y **I-VIII**, en donde Y es C=O.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde Y es CH<sub>2</sub>.

10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'**, **V'** y **I-VIII**, en donde Y es CH<sub>2</sub>.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde Y es C=O y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno.

15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde Y es C=O, R<sup>4a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>5a</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente, o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente (por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>).

25 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde Y es C=O, R<sup>5a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>4a</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente, o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente (por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>).

30 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'**, **V'** y **I-VIII**, en donde Y es C=O y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los dos hidrógeno.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde Y es CH<sub>2</sub> y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno.

40 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde Y es CH<sub>2</sub>, R<sup>4a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>5a</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente, o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente (por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>).

50 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, en donde Y es CH<sub>2</sub>, R<sup>5a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>4a</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente, o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente (por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>).

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'**, **V'** y **I-VIII**, en donde Y es CH<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los dos hidrógeno.

60 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, y especialmente Fórmula **V-A**, en donde Y es C=O, R<sup>1a</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido; R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, o ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclobutil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), o ciclohexil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>3a</sup> es hidrógeno o hidroxilo; y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan,

cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; y alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo) opcionalmente sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$  (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente (por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ ). En otra realización,  $R^{2a}$  es ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ) no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, y especialmente Fórmula **V-A**, en donde Y es  $C=O$ ,  $R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;  $R^{2a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, o ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;  $R^{3a}$  es hidrógeno o hidroxilo; y  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son los dos hidrógeno. En otra realización,  $R^{2a}$  es ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ) no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'**, **V'** y **I-VIII**, y especialmente Fórmula **V**, en donde Y es  $C=O$ ,  $R^1$  es OH o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;  $R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, o ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;  $R^3$  es hidrógeno u OH; y  $R^4$  y  $R^5$  son los dos hidrógeno. En la presente realización,  $R^2$  es preferiblemente ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ) no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, y especialmente Fórmula **V-A**, en donde Y es  $CH_2$ ,  $R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;  $R^{2a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, o ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;  $R^{3a}$  es hidrógeno u OH; y  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; y alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo) opcionalmente sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$  (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente (por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ ). En otra realización,  $R^{2a}$  es ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ) no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, y especialmente Fórmula **V-A**, en donde Y es  $CH_2$ ,  $R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;  $R^{2a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, o ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;  $R^{3a}$  es hidrógeno u OH; y  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son los dos hidrógeno. En otra realización,  $R^{2a}$  es ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ) no sustituido.

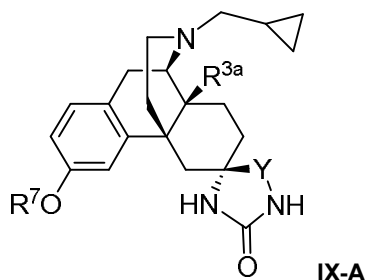
En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'**, **V'** y **I-VIII**, y especialmente Fórmula **V**, en donde Y es  $CH_2$ ,  $R^1$  es OH o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;  $R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, o ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;  $R^3$  es hidrógeno u OH; y  $R^4$  y  $R^5$  son los dos hidrógeno. En la presente realización,  $R^2$  es preferiblemente ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ) no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A** y **I-A-VIII-A**, y especialmente Fórmula **V-A**, en donde Y es  $C=O$ ,  $R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;  $R^{2a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  (preferiblemente alquilo  $C_{1-4}$ ) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en halo (tal como fluoro), halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo ( $C_{1-2}$ )), fenilo y heterociclo (tal como tetrahidropirranilo); alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido (preferiblemente alqueno  $C_{2-4}$ ); o alqueno  $C_{2-6}$  (preferiblemente alqueno  $C_{2-4}$ ) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo), halo (tal como fluoro), halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo ( $C_{1-2}$ )), fenilo y heterociclo (tal como tetrahidropirranilo);  $R^{3a}$  es hidrógeno o hidroxilo; y  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; y alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo) opcionalmente sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$  (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$

seleccionados de forma independiente (por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>). En otra realización, R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno.

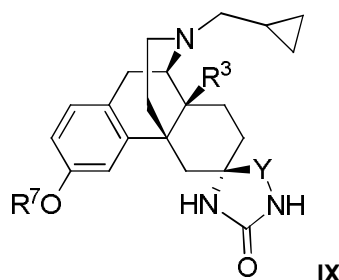
- 5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, y especialmente Fórmula V-A, en donde Y es CH<sub>2</sub>, R<sup>1a</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido; R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en halo (tal como fluoro), halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo (C<sub>1-2</sub>)), fenilo y heterociclo (tal como tetrahidropirranilo); alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido (preferiblemente alqueno C<sub>2-4</sub>); o alqueno C<sub>2-6</sub> (preferiblemente alqueno C<sub>2-4</sub>) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo), halo (tal como fluoro), halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo (C<sub>1-2</sub>)), fenilo y heterociclo (tal como tetrahidropirranilo); R<sup>3a</sup> es hidrógeno o hidroxilo; y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; y alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo) opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>) (tal como trifluorometilo), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (tal como ciclopropilo), o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente (por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>). En otra realización, R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula I'-A o I-A, en donde R<sup>2a</sup> es (ciclopropil)metilo y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno, que están representados por la Fórmula IX-A:



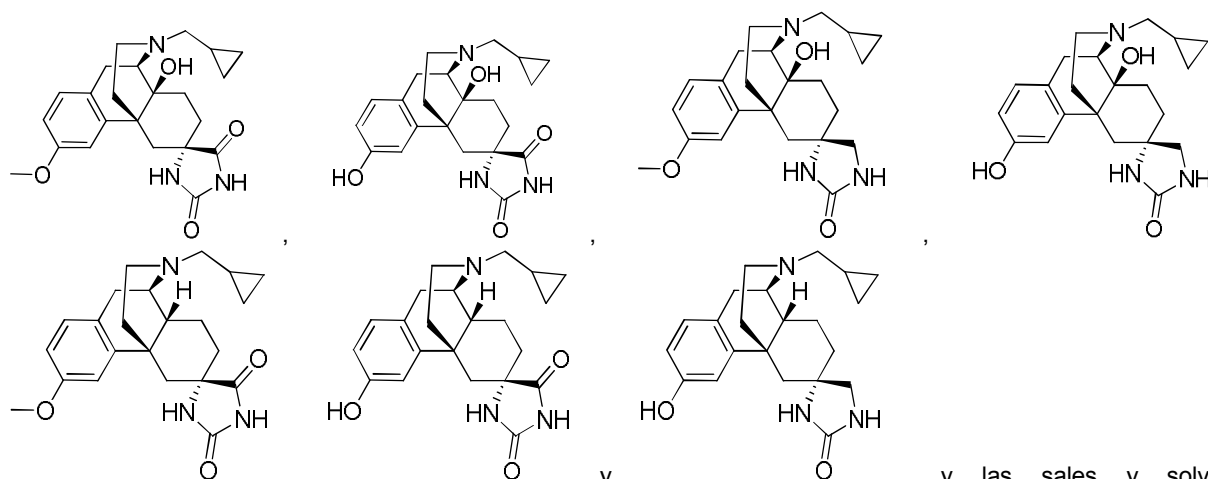
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>3a</sup> e Y son tal como se definen para la Fórmula I-A.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula I, en donde R<sup>2</sup> es (ciclopropil)metilo y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los dos hidrógeno, que están representados por la Fórmula IX:



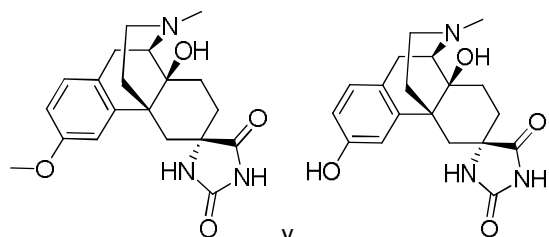
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>3</sup> e Y son tal como se definen para la Fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención incluyen:



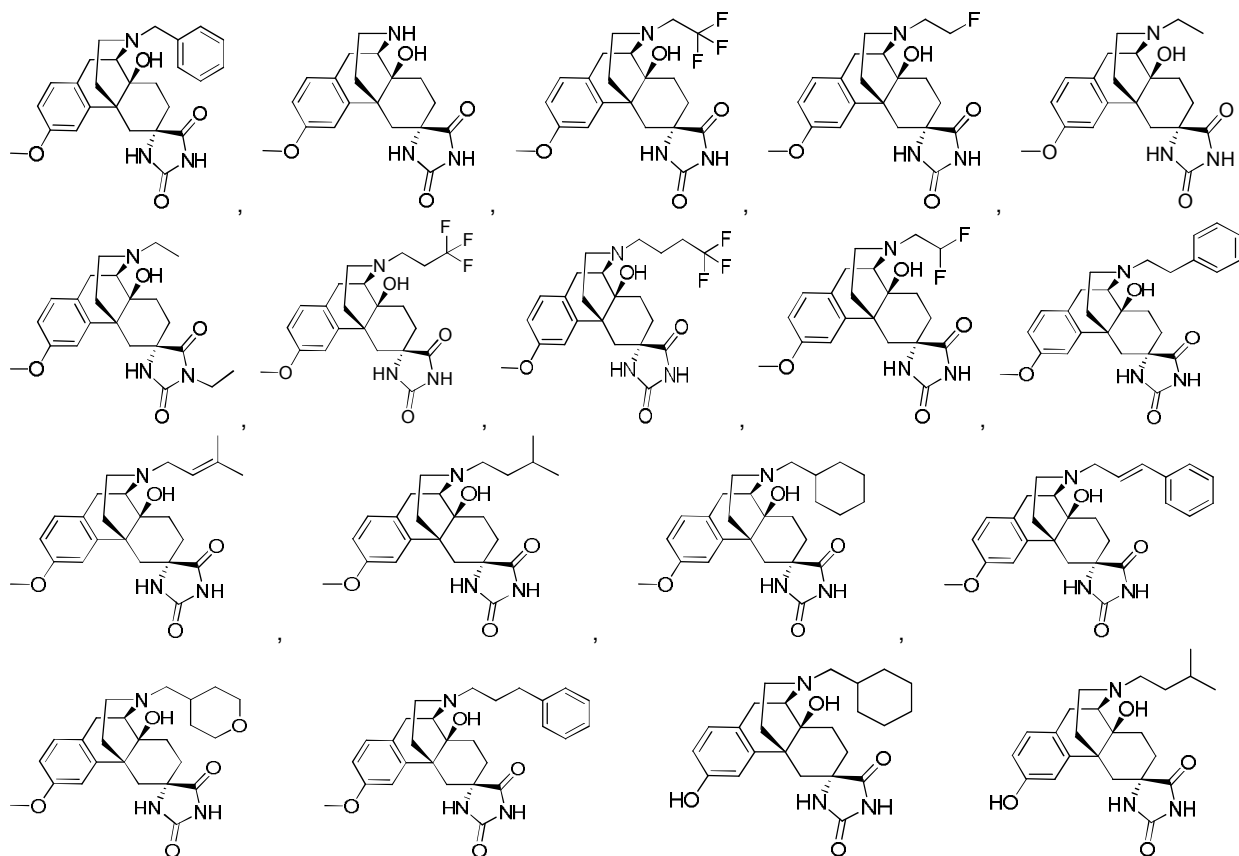
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

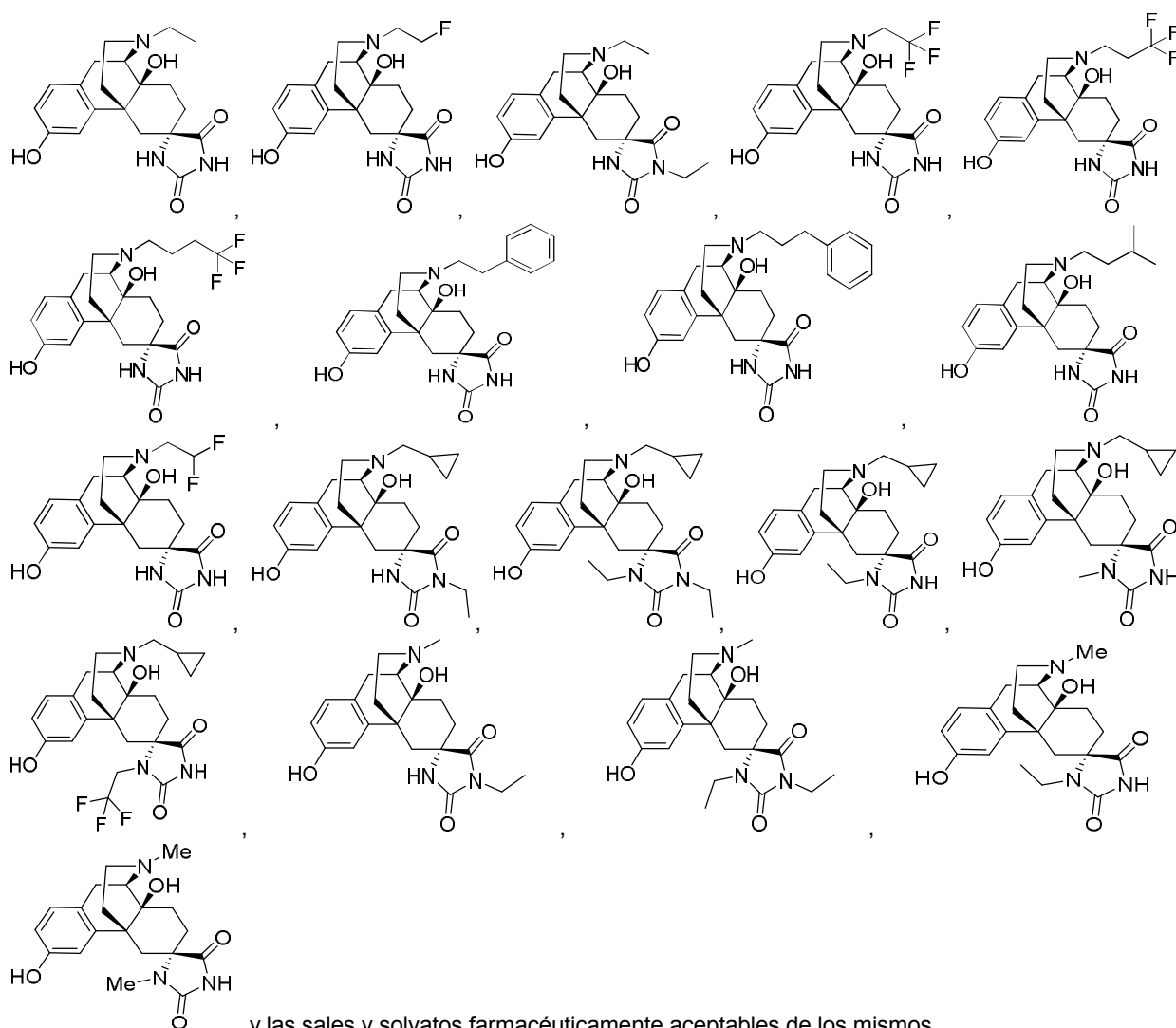


y , y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

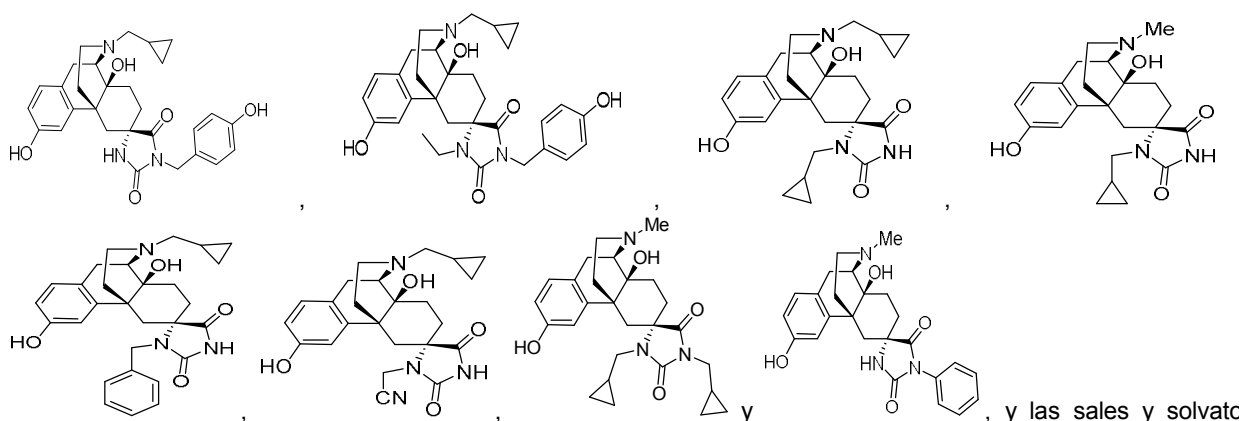
10 En otra realización, los compuestos de la invención incluyen:



15



En otra realización, los compuestos de la invención incluyen:

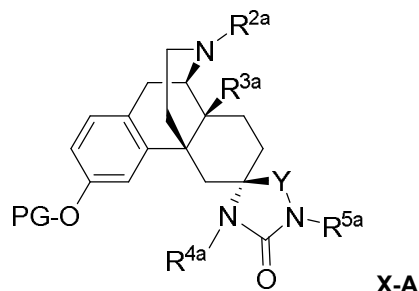


En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A, V'-A y I-A-VIII-A, en donde R<sup>1</sup> es -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I', V' y I-VIII, en donde R<sup>1</sup> es -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo.

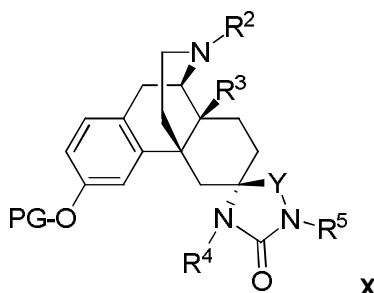
En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula I'-A o la Fórmula I-A, que están

representados por la Fórmula **X-A**:



- 5 en donde  $R^{2a}$  -  $R^{5a}$ , Y y PG son tal como se ha definido en lo que antecede en conexión con las Fórmulas **I'-A** y **I-A**. Son definiciones adecuadas y preferibles para  $R^{2a}$  -  $R^{5a}$  las que se han descrito en lo que antecede para cualquiera de las Fórmulas **I-A-VIII-A**.

10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula **I**, que están representados por la Fórmula **X**:



- 15 en donde  $R^2$  -  $R^5$  e Y son tal como se definen para la Fórmula **I**. Son definiciones adecuadas y preferibles para  $R^2$  -  $R^5$  las que se han descrito en lo que antecede para cualquiera de las Fórmulas **I-VIII**.

Los grupos protectores de hidroxilo adecuados para PG se conocen bien e incluyen, por ejemplo, cualquier grupo protector de hidroxilo adecuado divulgado en Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., páginas 16-430 (J. Wiley & Sons, 2007), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. La expresión "grupo protector de hidroxilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que bloquea (es decir, protege) la funcionalidad hidroxilo al tiempo que se llevan a cabo reacciones sobre otras partes o grupos funcionales de la molécula. Los expertos en la materia estarán familiarizados con la selección, la unión y la escisión de grupos protectores y apreciarán que, en la técnica, se conocen muchos grupos protectores diferentes, siendo la idoneidad de un grupo protector u otro dependiente del esquema de síntesis particular planificado. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados son en general aptos para introducirse y retirarse de forma selectiva usando condiciones de reacción moderadas que no interfieren con otras porciones de los compuestos objeto. Estos grupos protectores se pueden introducir o retirar en una fase conveniente usando métodos que se conocen en la técnica. Las propiedades químicas de tales grupos, métodos para su introducción y retirada se conocen en la técnica y se pueden hallar, por ejemplo, en Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., en lo que antecede. Grupos protectores de hidroxilo adicionales se pueden hallar, por ejemplo, en la patente de EE. UU. con n.º 5.952.495, la publicación de solicitud de patente de EE. UU. con n.º 2008/0312411, el documento WO 2006/035195 y el documento WO 98/02033, que se incorporan en el presente documento por referencia en sus totalidades. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen el grupo metoximetilo, tetrahidropiraniilo, terc-butilo, alilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenisililo, acetilo, pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn) y p-metoxibencilo.

35 Será evidente a un experto en la materia a la vista de la presente divulgación que ciertos grupos incluidos en las definiciones de -O-PG se solapan con las otras definiciones para  $R^1$ , tal como metoxi, terc-butoxi, etc. y, por lo tanto, ciertos compuestos de la invención que tienen grupos  $R^1$  que incluyen grupos que actúan como grupos protectores de hidroxilo pueden ser farmacéuticamente activos tal como se describe en el presente documento.

40 En una realización, el grupo protector de hidroxilo PG se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, acilo, sililo y carbonato, cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos.

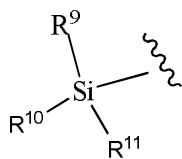
45 En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo alquilo, por lo general un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, y adecuadamente metilo o terc-butilo no sustituido.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo 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.

- 5 En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo heterociclo, tal como tetrahidropiraniolo no sustituido o tetrahidropiraniolo opcionalmente sustituido.

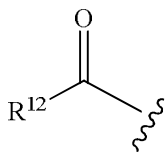
En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo (heterociclo)alquilo. Los grupos (heterociclo)alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, grupos 4-morfolinil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tal como 2-(4-morfolinil)etilo.

- 10 En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo sililo. La expresión “sililo” tal como se emplea en el presente documento se refiere al grupo que tiene la siguiente estructura:



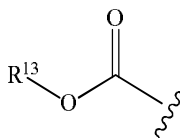
- 15 , en donde R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, y R<sup>11</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo sililo es trimetil sililo, terc-butildimetil sililo, terc-butildifenilo sililo o tri-isopropil sililo.

- 20 En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo acilo. La expresión “acilo” tal como se emplea en el presente documento se refiere a la siguiente estructura:



- 25 , en donde R<sup>12</sup> es alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. El grupo acilo puede ser, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo (tal como, por ejemplo, acetilo), arilcarbonilo (tal como, por ejemplo, benzoilo), levulinoilo, o pivaloilo. En otra realización, el grupo acilo es benzoilo.

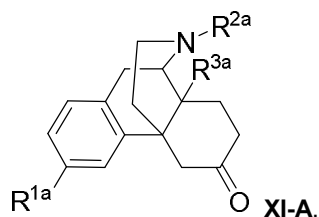
En otra realización, el grupo protector de hidroxilo es un grupo carbonato. La expresión “carbonato” tal como se emplea en el presente documento se refiere a la siguiente estructura:



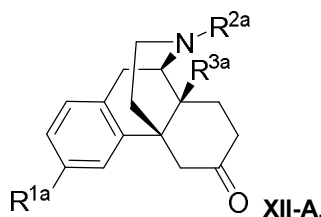
- 30 , en donde R<sup>13</sup> es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Por lo general, R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub> (por ejemplo, 2,4-dimetilpent-3-ilo), alquenoilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etenilo o prop-2-enilo, es decir, alilo), cicloalquilo C<sub>3-12</sub> (por ejemplo, adamantilo), fenilo o bencilo. En una realización, el carbonato es (benciloxi)carbonilo.

- 35 La expresión “grupo protector de amina”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que bloquea (es decir, protege) la funcionalidad amina al tiempo que se llevan a cabo reacciones sobre otras partes o grupos funcionales de la molécula. Los expertos en la materia estarán familiarizados con la selección, la unión y la escisión de grupos protectores de amina y apreciarán que, en la técnica, se conocen muchos grupos protectores diferentes, siendo la idoneidad de un grupo protector u otro dependiente del esquema de síntesis particular planificado. Se encuentran disponibles tratados para su consulta acerca del tema, tales como Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> Ed. (J. Wiley & Sons, 2007), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen grupos -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, carbobenciloxi (Cbz), *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benzoilo (Bz), acetilo (Ac), carbamato, tosilo (Ts) y bencilo (Bn). Será evidente a un experto en la materia a la vista de la presente divulgación que ciertos grupos incluidos en la definición “grupo protector de amina” se solapan con las otras definiciones para R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tal como bencilo y, por lo tanto, ciertos compuestos de la invención que tienen grupos R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> que incluyen grupos que actúan como grupos protectores de amina pueden ser farmacéuticamente activos tal como se describe en el presente documento.

- 50 La presente invención también se refiere a la preparación de compuestos de la invención. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I'-A y I-A a X-A, que comprende hacer reaccionar una morfina cetona adecuada, tal como un compuesto de la Fórmula XI-A



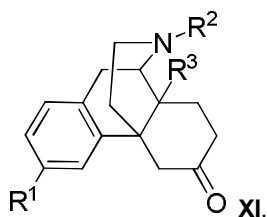
y preferiblemente un compuesto de la Fórmula **XII-A**



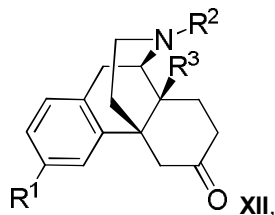
en donde  $R^{1a}$  -  $R^{3a}$  son tal como se ha definido en lo que antecede, con  $(NH_4)_2CO_3$  en presencia de KCN, para dar compuestos de las Fórmulas **I'-A** y **I-A** a **X-A**, en donde  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son los dos hidrógeno e Y es C=O, y adicionalmente, hacerse reaccionar opcionalmente con un agente reductor para dar compuestos de las Fórmulas **I'-A** y **I-A** a **X-A**, en donde Y es CH<sub>2</sub>. La reacción con  $(NH_4)_2CO_3$  se lleva a cabo en presencia de un disolvente a una temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C). Los disolventes adecuados se seleccionan de entre alcoholes, tales como etanol, o mezclas de uno o más alcoholes y agua. Por lo general, la relación de alcohol con respecto a agua es de 1 : 1 (v/v). La reacción con un agente reductor se lleva a cabo en presencia de un disolvente (preferiblemente un disolvente aprótico, tal como THF) a una temperatura elevada, y preferiblemente a una temperatura de reflujo. Los agentes reductores adecuados incluyen, por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub>.

En una realización,  $R^{2a}$  es ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclobutil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopentil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), o ciclohexil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi y alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización,  $R^{1a}$  es OH o alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido. En otra realización,  $R^{3a}$  es H u OH.

La presente invención también se refiere a la preparación de compuestos de la invención. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de una cualquiera de las Fórmulas **I-X**, que comprende hacer reaccionar una morfina cetona adecuada, tal como un compuesto de la Fórmula **XI**



y preferiblemente un compuesto de la Fórmula **XII**



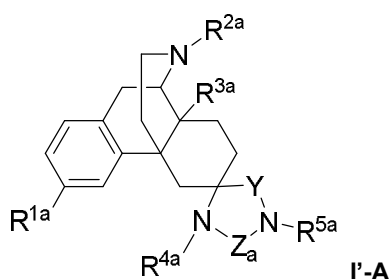
en donde  $R^1$  -  $R^3$  son tal como se ha definido en lo que antecede, con  $(NH_4)_2CO_3$  en presencia de KCN, para dar compuestos de las Fórmulas **I-X**, en donde  $R^4$  y  $R^5$  son los dos hidrógeno e Y es C=O, y adicionalmente, hacerse reaccionar opcionalmente con un agente reductor para dar compuestos de las Fórmulas **I-X**, en donde Y es CH<sub>2</sub>. La reacción con  $(NH_4)_2CO_3$  se lleva a cabo en presencia de un disolvente a una temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C). Los

disolventes adecuados se seleccionan de entre alcoholes, tales como etanol, o mezclas de uno o más alcoholes y agua. Por lo general, la relación de alcohol con respecto a agua es de 1 : 1 (v/v). La reacción con un agente reductor se lleva a cabo en presencia de un disolvente (preferiblemente un disolvente aprótico, tal como THF) a una temperatura elevada, y preferiblemente a una temperatura de reflujo. Los agentes reductores adecuados incluyen, por ejemplo,  $\text{LiAlH}_4$ .

En una realización,  $\text{R}^2$  es ciclopropil-alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $\text{C}_{1-4}$ , di-alquilamino ( $\text{C}_{1-4}$ ), carboxi y alcóxicarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ . En otra realización,  $\text{R}^1$  es OH o alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  no sustituido. En otra realización,  $\text{R}^3$  es H u OH.

En un aspecto, la presente divulgación se orienta a los siguientes artículos particulares:

Artículo 1. Un compuesto que tiene la Fórmula I'-A:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$\text{R}^{1a}$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquénilo, alquínilo, alcoxi, alquénilo, alquínilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquénilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquénilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $\text{R}^{6a}$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

$\text{R}^{2a}$  es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquénil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquénilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquénilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $\text{R}^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$\text{R}^{3a}$  es hidrógeno, hidroxilo o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquénilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquénilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $\text{R}^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$\text{R}^{4a}$  y  $\text{R}^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; cicloalquilo; cicloalquénilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; y un grupo protector de amina; en donde dicho cicloalquilo, cicloalquénilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $\text{R}^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

cada  $\text{R}^{6a}$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo;

Y es  $\text{C}=\text{O}$  o  $\text{CH}_2$ ;

$Z_a$  es  $C=O$  o  $CHR^{8a}$ ;

en donde  $R^{8a}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.

5

Artículo 2. El compuesto del artículo 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$R^{1a}$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoilo o alquinoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

15  $R^{2a}$  es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$R^{3a}$  es hidrógeno, hidroxilo o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo;

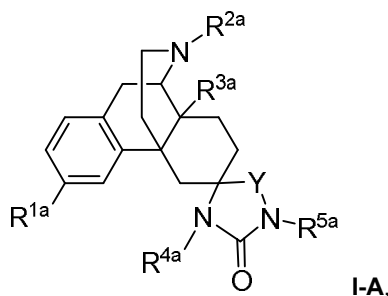
cada  $R^{6a}$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo;

40  $Y$  es  $C=O$  o  $CH_2$ ;

$Z_a$  es  $C=O$  o  $CHR^{8a}$ ;

en donde  $R^{8a}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.

Artículo 3. El compuesto del artículo 1 o 2 que tiene la Fórmula I-A:



50

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artículo 4. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

55

$R^{1a}$  es hidrógeno, OH, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoilo o

alquiniloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

$R^{2a}$  es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

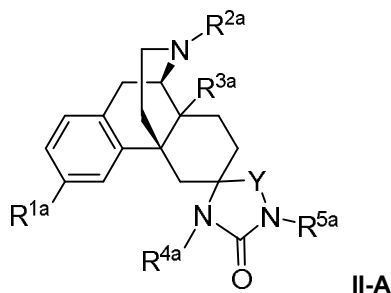
$R^{3a}$  es hidrógeno, OH, o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

$R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo;

cada  $R^{6a}$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo; y

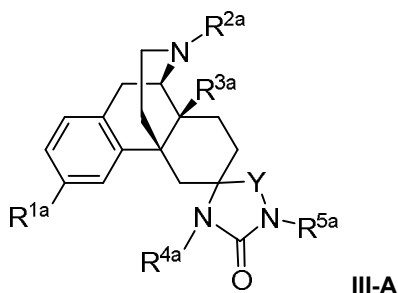
Y es C=O o CH<sub>2</sub>.

Artículo 5. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 4, que tiene la Fórmula II-A:



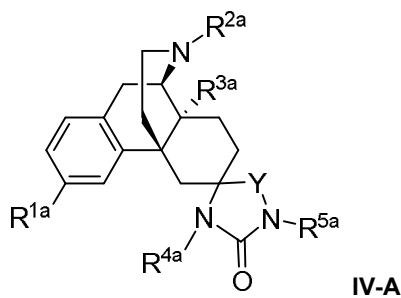
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artículo 6. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 5, que tiene la Fórmula III-A:



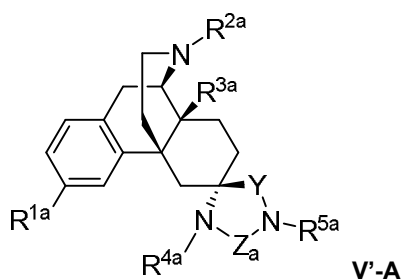
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artículo 7. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 5, que tiene la Fórmula IV-A:



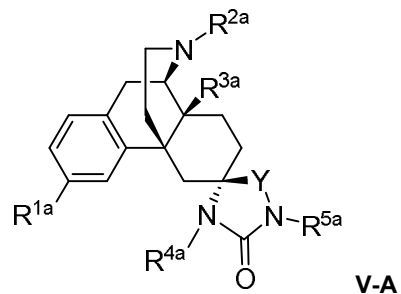
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Artículo 8. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 5, que tiene la Fórmula **V'-A**:



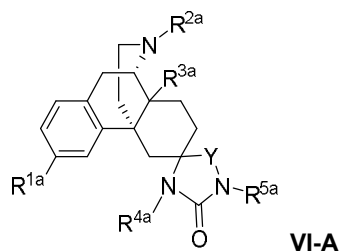
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Artículo 9. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 5, que tiene la Fórmula **V-A**:



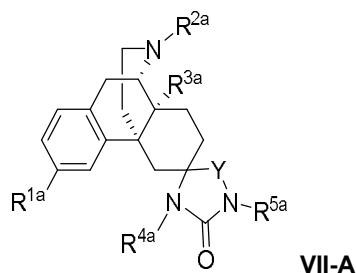
15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artículo 10. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 4, que tiene la Fórmula **VI-A**:



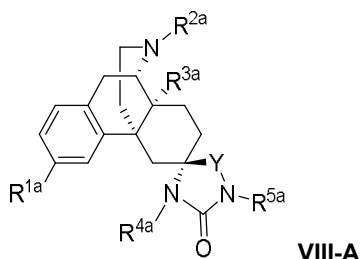
20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artículo 11. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 4 y 10, que tiene la Fórmula **VII-A**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Artículo 12. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 4, 10 y 11, que tiene la Fórmula **VIII-A**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Artículo 13. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{1a}$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.

20 Artículo 14. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido.

Artículo 15. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{1a}$  es -O-PG.

25 Artículo 16. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 12 y 15, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde PG se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, acilo, sililo y carbonato, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

30 Artículo 17. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 12, 15 y 16, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde PG se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, benzoilo, (benciloxi)carbonilo, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo y sililo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

35 Artículo 18. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 12 y 15 a 17, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde PG se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, terc-butilo, bencilo opcionalmente sustituido, benzoilo opcionalmente sustituido, acetilo, trimetil sililo, terc-butildimetil sililo, terc-butildifenilo sililo y tri-isopropil sililo.

40 Artículo 19. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 18, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{2a}$  es hidrógeno o carboxamido.

45 Artículo 20. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 18, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{2a}$  es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenoil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y

cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

Artículo 21. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 19 y 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2a</sup> es (cicloalquilo) C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>) o (cicloalquenilo) C<sub>3-7</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>),  
5 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

Artículo 22. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 18, 20 y 21, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2a</sup> es ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclobutil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopentil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), o  
10 ciclohexil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

Artículo 23. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 18 y 20 a 22 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2a</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente  
15 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, y cicloalquilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, y cicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup>  
20 seleccionados de forma independiente.

Artículo 24. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 18, 20 y 23, en donde el R<sup>2a</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en  
25 bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-tetrahidropirano, -CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)

Artículo 25. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3a</sup> es hidrógeno.

Artículo 26. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3a</sup> es hidroxilo.

Artículo 27. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3a</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes,  
35 cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

Artículo 28. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 27, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que  
40 consiste en hidrógeno; cicloalquilo; cicloalquenilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.  
45

Artículo 29. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 28, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que  
50 consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo.

Artículo 30. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno.

Artículo 31. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 28, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> es hidrógeno y R<sup>5a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno  
55 seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.  
60

Artículo 32. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 29 y 31, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> es hidrógeno y R<sup>5a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido.

Artículo 33. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 28 y 31, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> es hidrógeno y R<sup>5a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano,

cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

5 Artículo 34. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 28, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> es hidrógeno y R<sup>5a</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

10 Artículo 35. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3, 5 a 28 y 34, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> es hidrógeno y R<sup>5a</sup> es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

15 Artículo 36. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 28, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5a</sup> es hidrógeno y R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

20 Artículo 37. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 29 y 36, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5a</sup> es hidrógeno y R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

25 Artículo 38. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 29 y 36, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5a</sup> es hidrógeno y R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

30 Artículo 39. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 29, 36 y 38, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5a</sup> es hidrógeno y R<sup>4a</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

35 Artículo 40. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3, 5 a 29, 36, 38 y 39, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5a</sup> es hidrógeno y R<sup>4a</sup> es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

40 Artículo 41. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son cada uno de forma independiente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

Artículo 42. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde tanto R<sup>4a</sup> como R<sup>5a</sup> son de forma independiente alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

50 Artículo 43. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 28, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde tanto R<sup>4a</sup> como R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

55 Artículo 44. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 27, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde o bien R<sup>4a</sup> o bien R<sup>5a</sup> es un grupo protector de amina y el otro se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

65 Artículo 45. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3, 5 a 27 y 44, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo protector de amina es -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Artículo 46. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 45, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es C=O.

5 Artículo 47. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 45, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es CH<sub>2</sub>.

Artículo 48. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 27 y 30, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es C=O y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno.

10 Artículo 49. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 27, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es C=O, R<sup>4a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>5a</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

20 Artículo 50. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 3 y 5 a 27, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es C=O, R<sup>5a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>4a</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

25 Artículo 51. El compuesto del artículo 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es C=O,

30 R<sup>1a</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido;

R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, o ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclobutil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopentil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), o ciclohexil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno o hidroxilo; y

40 R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>).

45 Artículo 52. El compuesto del artículo 51, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde tanto R<sup>4a</sup> como R<sup>5a</sup> son hidrógeno.

50 Artículo 53. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 27, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es CH<sub>2</sub> y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógeno.

Artículo 54. El compuesto del artículo 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Y es CH<sub>2</sub>,

55 R<sup>1a</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido;

60 R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, o ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclobutil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciclopentil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), o ciclohexil-alquilo (C<sub>1-4</sub>), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno u OH; y

65 R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente

sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>.

5 Artículo 55. El compuesto del artículo 54, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde tanto R<sup>4a</sup> como R<sup>5a</sup> son hidrógeno.

Artículo 56. El compuesto del artículo 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10 Y es C=O,

R<sup>1a</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido;

15 R<sup>2a</sup> es

alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo y heterociclo;

20 alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido; o

alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo y heterociclo;

25 R<sup>3a</sup> es hidrógeno o hidroxilo; y

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>.

35 Artículo 57. El compuesto del artículo 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Y es CH<sub>2</sub>,

R<sup>1a</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido;

40 R<sup>2a</sup> es

alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo y heterociclo;

45 alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido; o

alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo y heterociclo;

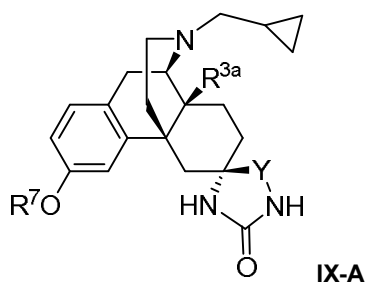
50 R<sup>3a</sup> es hidrógeno o hidroxilo; y

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>.

60 Artículo 58. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 55, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2a</sup> es ciclopropil-alquilo (C<sub>1-4</sub>).

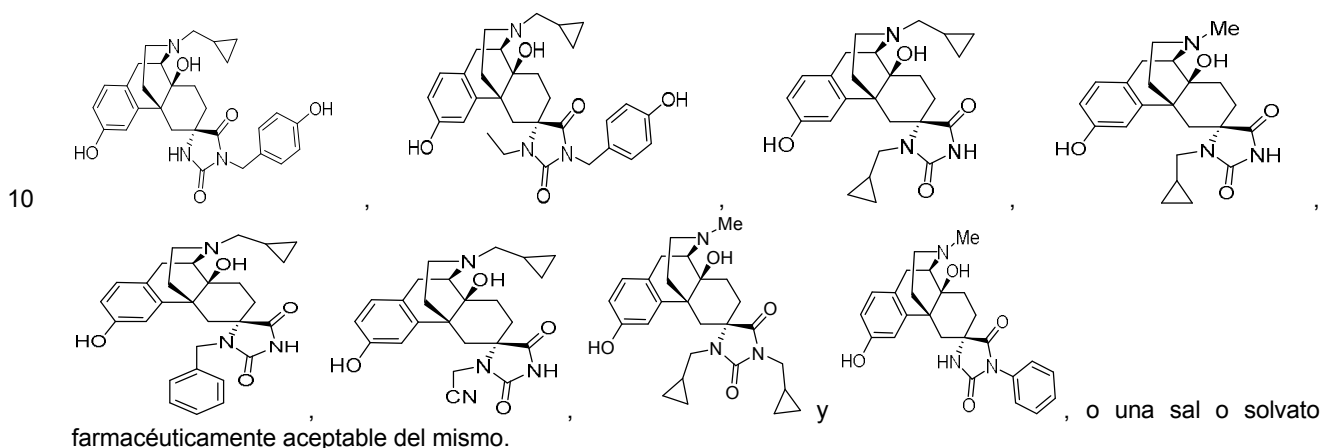
Artículo 59. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1, 2, 8 y 12 a 58, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z<sub>a</sub> es CHR<sup>8a</sup>.

65 Artículo 60. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 4, en donde R<sup>2a</sup> es (ciclopropil)metilo y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógenos, que tiene la Fórmula IX-A:

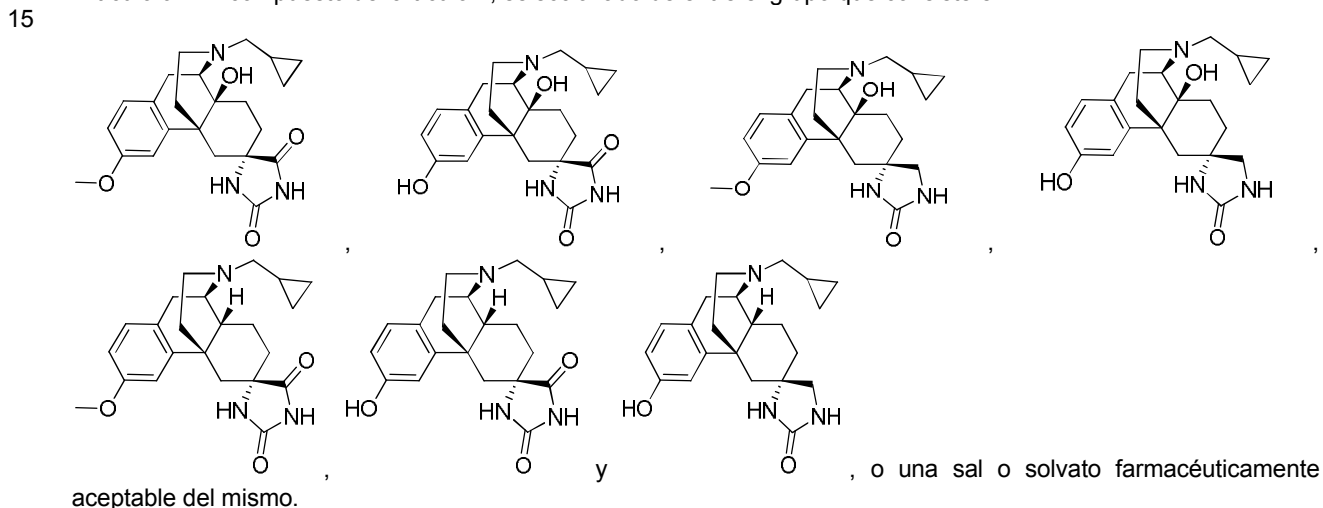


5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^7$  es H o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocarbonilo  $C_{14}$ .

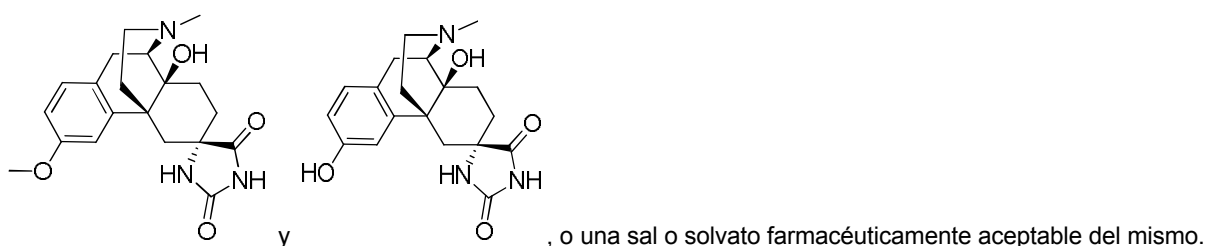
Artículo 61. El compuesto del artículo 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en



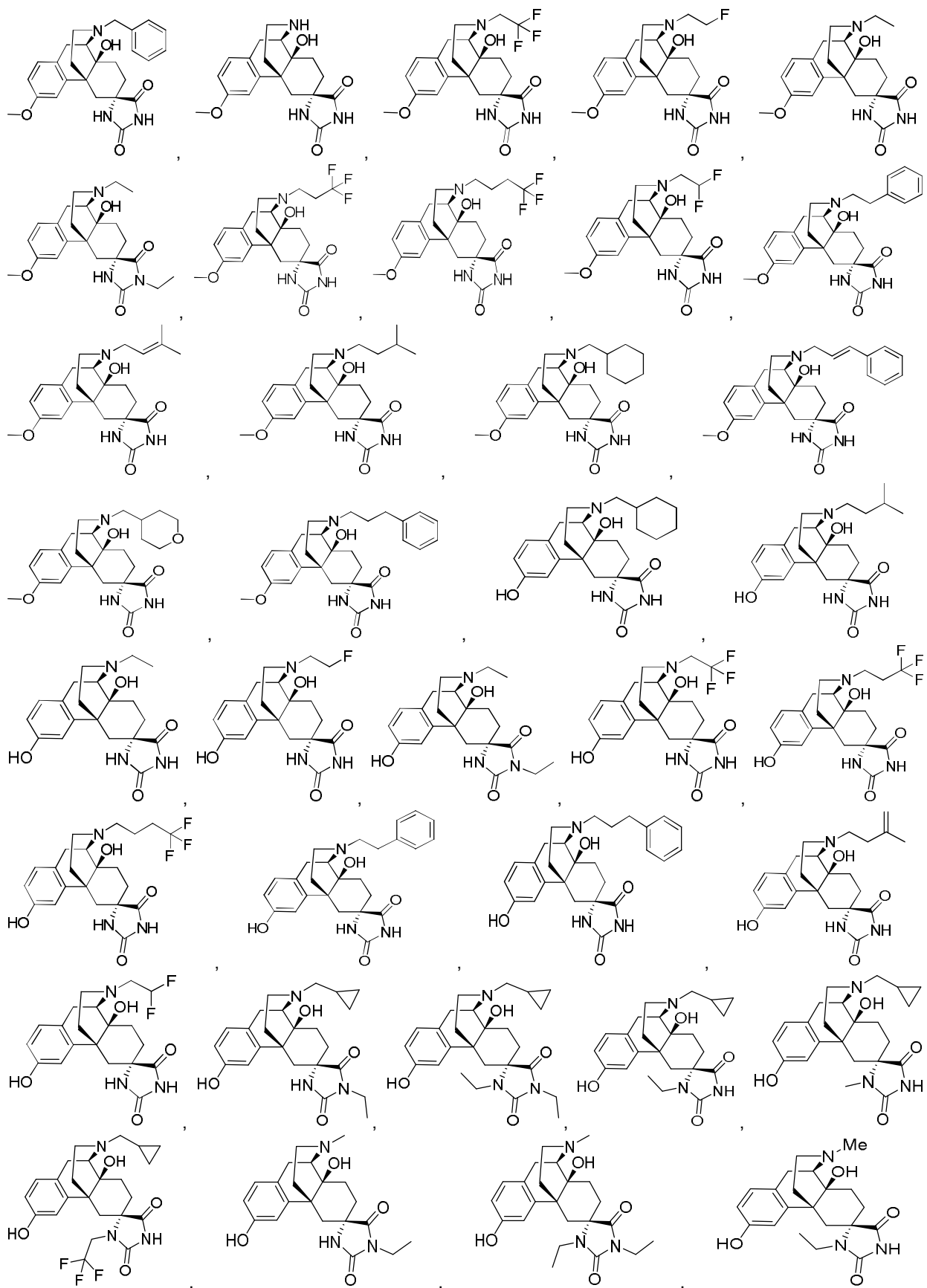
Artículo 62. El compuesto del artículo 4, seleccionado de entre el grupo que consiste en

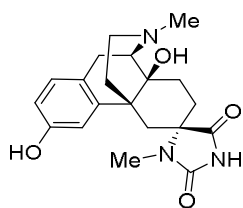


20 Artículo 63. El compuesto del artículo 4, seleccionado de entre el grupo que consiste en



Artículo 64. El compuesto del artículo 4, seleccionado de entre el grupo que consiste en





, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artículo 65. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1-64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Artículo 66. Un método de tratamiento o de prevención de un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento o prevención una cantidad eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artículo 67. El método del artículo 66, en donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide  $\mu$  o el receptor opioide  $\kappa$ , o a la modulación de una combinación de los mismos.

Artículo 68. El método del artículo 66 o 67, en donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide  $\kappa$ .

Artículo 69. El método de uno cualquiera de los artículos 66 a 68, en donde el trastorno es dolor.

Artículo 70. Un método de tratamiento o de prevención del dolor, el estreñimiento, la diarrea, el prurito, un trastorno de adicción, síndrome de abstinencia debido a la adicción al alcohol o síndrome de abstinencia debido a la adicción a drogas en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente que necesita tal tratamiento o prevención.

Artículo 71. El método del artículo 70, en donde el método es para tratar el dolor.

Artículo 72. El método del artículo 70 o 71, en donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

Artículo 73. El método de uno cualquiera de los artículos 70 a 72, en donde dicho dolor es dolor crónico.

Artículo 74. El método de uno cualquiera de los artículos 72 a 73, en donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio o dolor inflamatorio.

Artículo 75. Un método de modulación de uno o más receptores opioides en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Artículo 76. El método del artículo 75, en donde el receptor opioide  $\mu$  o  $\kappa$  está modulado, o los receptores opioides tanto  $\mu$  como  $\kappa$  están modulados.

Artículo 77. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente.

Artículo 78. El compuesto del artículo 77, en donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide  $\mu$  o el receptor opioide  $\kappa$ , o a la modulación de una combinación de los mismos.

Artículo 79. El compuesto del artículo 77 o 78, en donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide  $\kappa$ .

Artículo 80. El compuesto de uno cualquiera de los artículos 77 a 79, en donde el trastorno es dolor.

Artículo 81. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor, el estreñimiento, la diarrea, el prurito, un trastorno de adicción, síndrome de abstinencia debido a la adicción al alcohol o síndrome de abstinencia debido a la adicción a drogas en un paciente.

Artículo 82. El compuesto del artículo 81, en donde dicho uso es para el tratamiento o la prevención del dolor.

Artículo 83. El compuesto del artículo 81 u 82, en donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

Artículo 84. El compuesto del artículo 83, en donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio o dolor inflamatorio.

5 Artículo 85. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente.

10 Artículo 86. El compuesto del artículo 85, en donde el receptor opioide  $\mu$  o  $\kappa$  está modulado, o los receptores tanto  $\mu$  como  $\kappa$  están modulados.

15 Artículo 87. Uso de un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides.

Artículo 88. El uso del artículo 87, en donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide  $\mu$  o el receptor opioide  $\kappa$ , o tanto los receptores opioides  $\mu$  como los receptores opioides  $\kappa$ .

20 Artículo 89. El uso del artículo 87 u 88, en donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide  $\kappa$ .

Artículo 90. El uso de uno cualquiera de los artículos 87 a 89, en donde el trastorno es dolor.

25 Artículo 91. Uso de un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el dolor, el estreñimiento, la diarrea, el prurito, un trastorno de adicción, síndrome de abstinencia debido a la adicción al alcohol o síndrome de abstinencia debido a la adicción a drogas en un paciente.

Artículo 92. El uso del artículo 91, en donde dicho uso es para tratar o prevenir el dolor.

30 Artículo 93. El uso del artículo 91 o 92, en donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

Artículo 94. El uso del artículo 93, en donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio o dolor inflamatorio.

35 Artículo 95. Uso de un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para la modulación de uno o más receptores opioides.

40 Artículo 96. El uso del artículo 95, en donde el receptor opioide  $\mu$  o  $\kappa$  está modulado, o los receptores opioides tanto  $\mu$  como  $\kappa$  están modulados.

Artículo 97. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

45 Artículo 98. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

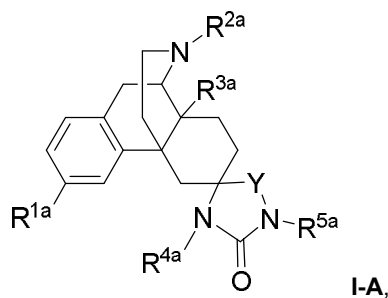
Artículo 99. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto está radiomarcado  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ .

50 Artículo 100. Un método de exploración de un compuesto candidato para determinar la capacidad de unirse a un receptor opioide usando un compuesto radiomarcado del artículo 99, que comprende a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en el receptor para formar un complejo; b) valorar el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

55 Artículo 101. Un método de preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

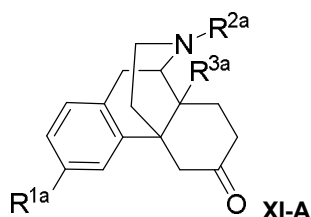
60 Artículo 102. Un kit, que comprende un recipiente estéril que contiene una cantidad eficaz del compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para un uso terapéutico.

65 Artículo 103. Un proceso para preparar un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 4 que tiene la Fórmula I-A:



que comprende:

- 5 hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **XI-A**



en donde  $R^{1a}$  -  $R^{3a}$  son tal como se definen en el artículo 1,

con  $(NH_4)_2CO_3$  en presencia de KCN, para dar un compuesto de la Fórmula **I-A**, en donde  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son los dos hidrógeno e Y es C=O, y

adicionalmente, hacerse reaccionar opcionalmente con un agente reductor para dar un compuesto de la Fórmula **I-A**, en donde Y es  $CH_2$ .

Artículo 104. El proceso del artículo 103, en donde  $R^2$  es ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcoxycarbonilo  $C_{1-4}$ .

Artículo 105. El proceso de uno cualquiera de los artículos 103 a 104, en donde  $R^1$  es OH o alcoxi  $C_{1-4}$ .

Artículo 106. El proceso de uno cualquiera de los artículos 103 a 105, en donde  $R^3$  es H u OH.

Los sustituyentes opcionales que están unidos a anillos arilo, fenilo y heteroarilo toman, cada uno, el lugar de un átomo de hidrógeno que de lo contrario se encontraría presente en cualquier posición en los anillos arilo, fenilo o heteroarilo.

Los grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alquilo útiles se seleccionan de entre grupos alquilo  $C_{1-10}$  de cadena lineal y de cadena ramificada. Los grupos alquilo  $C_{1-10}$  típicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo, isopropilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, *iso*-pentilo, neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo y 3,3-dimetilheptilo, entre otros. En una realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan de entre grupos alquilo  $C_{1-6}$  de cadena lineal y grupos alquilo  $C_{3-6}$  de cadena ramificada. Los 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 realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan de entre grupos alquilo  $C_{2-6}$  de cadena lineal y grupos alquilo  $C_{3-6}$  de cadena ramificada. Los 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 realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan de entre grupos alquilo  $C_{1-4}$  de cadena lineal y grupos alquilo  $C_{3-4}$  de cadena ramificada. Los grupos alquilo  $C_{1-4}$  típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, e *iso*-butilo.

Los grupos alquenoilo útiles se seleccionan de entre grupos alquenoilo  $C_{2-6}$  de cadena lineal y de cadena ramificada, preferiblemente alquenoilo  $C_{2-4}$ . Los grupos alquenoilo  $C_{2-6}$  típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo,

sec-butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alqueno C<sub>2-4</sub> típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y sec-butenilo.

- 5 Los grupos alquino útiles se seleccionan de entre grupos alquino C<sub>2-6</sub> de cadena lineal y de cadena ramificada, preferiblemente alquino C<sub>2-4</sub>. Los grupos alquino C<sub>2-6</sub> típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquino C<sub>2-4</sub> típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo y 2-butinilo.

- 10 Los grupos haloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-10</sub> que se han mencionado en lo que antecede, preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con uno o más átomos de flúor, de cloro, de bromo o de 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).

- 15 Los grupos hidroxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-10</sub> que se han mencionado en lo que antecede, preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, tales como grupos monohidroxialquilo y dihidroxialquilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo e hidroxihexilo, y especialmente hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxiprop-2-ilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxio-1-metilpropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo).

- 25 Los grupos cicloalquilo útiles se seleccionan de entre grupos hidrocarburo saturados, cíclicos, que contienen de 1, 2 o 3 anillos que tienen a partir de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C<sub>3-C12</sub>) o el número designado de carbonos. En una realización, el cicloalquilo tiene uno o dos anillos. En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>. En otra realización, el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. En otra realización, el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina y adamantilo.

- 30 Los grupos cicloalqueno útiles se seleccionan de entre grupos hidrocarburo cíclicos parcialmente insaturados (es decir, que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen 1, 2 o 3 anillos que tienen a partir de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono (es decir, cicloalqueno C<sub>4-C12</sub>) o el número designado de carbonos. En una realización, el cicloalqueno tiene uno o dos anillos. En otra realización, el cicloalqueno es un cicloalqueno C<sub>3-C8</sub>. En otra realización, el cicloalqueno es cicloalqueno C<sub>3-7</sub>. En otra realización, el cicloalqueno es cicloalqueno C<sub>3-6</sub>.
- 35 En una realización, el grupo cicloalqueno contiene un doble enlace. Los grupos cicloalqueno a modo de ejemplo que contienen un doble enlace incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo y ciclodecenilo. En otra realización, el grupo cicloalqueno contiene dos dobles enlaces. Preferiblemente, los grupos cicloalqueno que contienen dos dobles enlaces tienen de cinco a doce átomos de carbono (es decir, cicloalcadieno C<sub>5-C12</sub>). Los grupos cicloalqueno a modo de ejemplo que tienen dos dobles enlaces incluyen ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, ciclooctadienilo, ciclononadienilo y ciclodecadienilo.
- 40

- 45 Los grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilo C<sub>1-10</sub> que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi y deciloxi), preferiblemente con uno de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, y más preferiblemente por uno de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub>.

- 50 Los grupos alquenoilo útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alqueno C<sub>2-6</sub>, y preferiblemente por uno de los grupos alqueno C<sub>2-4</sub>, que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo y hexenilo).

- 55 Los grupos alquinoilo útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquino C<sub>2-6</sub>, preferiblemente por uno de los grupos alquino C<sub>2-4</sub>, que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo y hexinilo).

- 60 Los grupos alcoxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-10</sub> que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con cualquiera de los grupos alcoxi que se han mencionado en lo que antecede (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).

- 65 Los grupos haloalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos haloalquilo C<sub>1-10</sub>, y preferiblemente uno de los grupos haloalquilo C<sub>1-6</sub>, que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi).

Los grupos (cicloalquil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-6}$  que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquilo que se han mencionado en lo que antecede tal como -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ) (por ejemplo, (ciclopropil)metilo, 2-(ciclopropil)etilo, (ciclopropil)propilo, (ciclobutil)metilo, (ciclopentil)metilo y (ciclohexil)metilo).

Los grupos (cicloalquenil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-6}$  que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquenilo que se han mencionado en lo que antecede tal como -cicloalquenilo ( $C_4-C_{12}$ ) (por ejemplo, (ciclobutenil)metilo, 2-(ciclobutenil)etilo, (ciclobutenil)propilo, (ciclopentenil)metilo, (ciclohexenil)metilo y (ciclopentadienil)metilo).

Los grupos arilo útiles son arilo  $C_{6-14}$ , especialmente arilo  $C_{6-10}$ . Los grupos arilo  $C_{6-14}$  típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo, más preferiblemente grupos fenilo, naftilo y bifenilo.

Los grupos ariloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos arilo que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, fenoxi).

Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-6}$  que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con cualquiera de los grupos arilo que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, bencilo y fenetilo).

Los grupos arilalquenilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquenilo  $C_{2-6}$  que se han mencionado en lo que antecede sustituidos con cualquiera de los grupos arilo que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, feniletlenilo).

Los grupos arilalquinilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquinilo  $C_{2-6}$  que se han mencionado en lo que antecede sustituidos con cualquiera de los grupos arilo que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, feniletinilo).

Los grupos aralquilo o arilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos arilalquilo que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, benciloxi).

Los grupos (arilalcoxi)carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos arilalcoxi que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, (benciloxi)carbonilo).

La expresión "heteroarilo" o "heteroaromático" tal como se emplea en el presente documento se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos en el anillo, con 6, 10 o 14 electrones  $\pi$  que están compartidos en una matriz cíclica, y que contienen átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, de nitrógeno o de azufre, o 4 átomos de nitrógeno. En una realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros. 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, cinnolinilo, 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-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-6-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). Un heteroarilo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Un heteroarilo de 6 miembros puede contener hasta 3 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona de forma independiente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heteroarilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, (tien-2-il)metilo, 2-furilmetilo, (pirrol-1-il)metilo y 2-(1H-pirrol-2-il)etilo).

Los grupos heteroarilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos heteroarilo que se han mencionado en lo que antecede.

Los grupos (heteroarilalcoxi)carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos

heteroarilalcoxi que se han mencionado en lo que antecede.

Las expresiones “heterocíclico” y “heterociclo” se usan en el presente documento para indicar un sistema de anillo monocíclico de 3-7 miembros, o bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, que consisten en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en O, N, y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, el nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizado, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido en lo que antecede está condensado con un anillo de benceno, y en donde 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 realización, el anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros es un anillo no aromático o bien saturado, o bien 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 de forma independiente de entre nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo de 3 a 7 miembros se puede unir por medio de un átomo de nitrógeno o de carbono. Un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de entre nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros se puede unir por medio de un átomo de nitrógeno o de carbono. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, 2-oxoxazolidinilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo y benzodiazepinas.

Los grupos (heterociclo)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-6}$  que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con cualquiera de los grupos heterocíclicos que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, (pirrolidin-2-il)metilo, (pirrolidin-1-il)metilo, (piperidin-1-il)metilo, (morfolin-4-il)metilo, (2-oxoxazolidin-4-il)metilo, 2-(2-oxoxazolidin-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 la presente memoria, la expresión “amino” o “grupo amino” se refiere a  $-NH_2$ .

Los grupos aminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos cicloalquilo  $C_{1-6}$  que se han mencionado en lo que antecede, sustituido con uno o más grupos amino.

Los grupos alquilamino y dialquilamino útiles son  $-NHR^{14}$  y  $-NR^{14}R^{15}$ , respectivamente, en donde  $R^{14}$  y  $R^{15}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre un grupo alquilo  $C_{1-10}$ .

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “aminocarbonilo” se refiere a  $-C(=O)NH_2$ .

Los grupos alquilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo, es decir,  $-C(=O)-$ , sustituido con cualquiera de los grupos alquilo  $C_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede.

Los grupos alcocarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos alcoxi que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, iso-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo y pentiloxicarbonilo).

Los grupos arilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos arilo que se han mencionado en lo que antecede (por ejemplo, benzoilo).

Los grupos alquilcarbonilo o aciloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilcarbonilo que se han mencionado en lo que antecede.

Los grupos alquilcarbonilamino o acilamino útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilcarbonilo que se han mencionado en lo que antecede unidos a un nitrógeno de amino, tales como metilcarbonilamino.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “carboxamido” se refiere a un radical de la fórmula  $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ , en donde  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son, cada uno, de forma independiente hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$  opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. Los grupos carboxamido a modo de ejemplo incluyen  $-CONH_2$ ,  $-CON(H)CH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ , y  $-CON(H)Ph$ .

Los grupos alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo útiles son cualquiera de los grupos carboxamido que se han mencionado en lo que antecede, en donde  $R^{16}$  es H y  $R^{17}$  es alquilo  $C_{1-10}$  o en donde  $R^{16}$  y  $R^{17}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre un grupo alquilo  $C_{1-10}$ , respectivamente.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “sulfonamido” se refiere a un radical de la fórmula  $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , en donde  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  son, cada uno, de forma independiente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-10}$  opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. Los grupos sulfonamido a modo de ejemplo incluyen  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ , y  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$ .

5

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “tiol” se refiere a  $-\text{SH}$ .

Los grupos mercaptoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $\text{C}_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$  que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con un grupo  $-\text{SH}$ .

10

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “carboxi” se refiere a  $-\text{COOH}$ .

Los grupos carboxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo  $\text{C}_{1-10}$  que se han mencionado en lo que antecede, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$  que se han mencionado en lo que antecede, sustituidos con  $-\text{COOH}$ .

15

Tal como se usa en la presente memoria, las expresiones “hidroxilo” o “hidroxi” se refieren a  $-\text{OH}$ .

20

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “ciano” se refiere a  $-\text{CN}$ .

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “nitro” se refiere a  $-\text{NO}_2$ .

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “ureido” se refiere a  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ .

25

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “azido” se refiere a  $-\text{N}_3$ .

La expresión “temperatura ambiente” tal como se usa en el presente documento significa la temperatura de los alrededores. La temperatura ambiente en el interior es la misma que la temperatura ambiente, que es de aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ .

30

La expresión “aproximadamente”, tal como se usa en el presente documento en conexión con una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida, según esperaría el experto al realizar la medición y poner en práctica un nivel de cuidado proporcionado al objetivo de medición y la precisión del equipo de medición. Por lo general, la expresión “aproximadamente” incluye el número indicado  $\pm 10\%$ . Por lo tanto, “aproximadamente 10” significa de 9 a 11.

35

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo que puede estar no sustituido o sustituido.

40

Los sustituyentes opcionales en grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indique lo contrario, incluyen uno o más grupos, por lo general 1, 2 o 3 grupos, seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en los grupos halo, halo-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), arilo, heterociclo, cicloalquilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquienilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , aril-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), aril-alquienilo ( $\text{C}_{2-6}$ ), aril-alquinilo ( $\text{C}_{2-6}$ ), cicloalquil-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), heterociclo-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), hidroxialquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), amino-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), carboxialquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), alcoxi-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxialquilo, tior, alquilcarboniloxi, ariloxi, ar-alquiloxi ( $\text{C}_{1-6}$ ), carboxamido, sulfonamido, azido, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , halo-alcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ), carboxi, aminocarbonilo,  $(=\text{O})$ , y mercapto-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) que se han mencionado en lo que antecede. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen halo, halo-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), hidroxialquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), amino-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ), hidroxialquilo, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , halo-alcoxi ( $\text{C}_{1-6}$ ), y amino.

45

50

Los compuestos de la invención abarcan la totalidad de las sales de los compuestos divulgados de las Fórmulas **I'**, **V'**, **I-X**, **I'-A**, **V'-A** y **I-A** a **X-A**. La presente invención incluye, preferiblemente, todas las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos divulgados. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales metálicas como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio, y similares; metales alcalinotérreos como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales aminas orgánicas como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diclohexilamina, sal de  $\text{N,N'$ -dibenciletilendiamina y similares; sales ácidas inorgánicas como hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato y similares; sales ácidas orgánicas como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formato y similares; sulfonatos como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácido como arginato, glutamato y similares.

55

60

Las sales de adición de ácido pueden formarse mezclando una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético, o similares. Las sales básicas pueden formarse mezclando una

65

solución del compuesto de la presente invención con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

Los compuestos de la invención también abarcan solvatos de los compuestos divulgados de las Fórmulas I', V', I-X, I'-A, V'-A y I-A a X-A. Los solvatos no alteran de forma significativa por lo general la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y, en ese sentido, pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. La expresión "solvato" tal como se usa en la presente es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente invención con una molécula disolvente como por ejemplo disolvato, monosolvato o hemisolvato, en el cual la relación de la molécula solvente y el compuesto de la presente invención es de aproximadamente 2 : 1, de aproximadamente 1 : 1 o de aproximadamente 1 : 2, respectivamente. Esta asociación física involucra varios grados del enlace iónico y covalente, que incluye un enlace de hidrógeno. En ciertas circunstancias, el solvato se puede aislar, como por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas solventes en la red cristalina de un sólido cristalino. Por lo tanto, la expresión "solvato" abarca tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable como agua, metanol, etanol y similar y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como no solvatadas de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I', V', I-X, I'-A, V'-A y I-A a X-A. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se relaciona con un subgrupo particular de solvatos en el cual la molécula disolvente es agua. Los solvatos por lo general funcionan como equivalentes farmacológicos. La preparación de los solvatos es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira et al, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93 (3): 601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Una preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares es descrita por E. C. van Tonder et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5 (1): Artículo 12 (2004), y A. L. Bingham et al., *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico no limitante de preparar un solvato incluiría disolver un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I', V', I-X, I'-A, V'-A y I-A a X-A en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de éste) a una temperatura por encima de aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C, posteriormente enfriar la solución a una tasa suficiente para formar cristales, y aislar los cristales mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, filtración. Las técnicas analíticas como la espectroscopía infrarroja se pueden usar para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

Los compuestos de la invención pueden marcarse isotópicamente (es decir, radiomarcarse). Los ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro 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 preferiblemente  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos de la invención isotópicamente marcados pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención trititados pueden prepararse introduciendo tritio en el compuesto particular mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este procedimiento puede incluir reaccionar un precursor sustituido con halógeno adecuado de un compuesto de la invención con gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C en presencia de una base. Otros procedimientos adecuados para preparar compuestos trititados se describen generalmente en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. 1, *Labeled Compounds* (Parte A), Capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados  $^{14}\text{C}$  pueden prepararse empleando materiales de inicio que tienen un carbono  $^{14}\text{C}$ .

Los compuestos marcados con isótopos de la invención, así como las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar como radioligandos para realizar pruebas para determinar la unión de compuestos a un receptor opioide. Por ejemplo, un compuesto radiomarcado de la invención se puede usar para caracterizar la unión específica de un compuesto de prueba o candidato al receptor. Los ensayos de unión usando tales compuestos radiomarcados pueden proporcionar una alternativa *in vitro* a la realización de pruebas en animales para la evaluación de las relaciones de actividad - estructura química. Por ejemplo, el ensayo de receptor se puede realizar con una concentración fija de un compuesto radiomarcado de la invención y a concentraciones crecientes de un compuesto de prueba en un ensayo de competición. En una realización no limitante, la presente invención proporciona un método para explorar un compuesto candidato para determinar la capacidad de unirse a un receptor opioide, que comprende a) introducir una concentración fija de un compuesto radiomarcado de la invención en el receptor en unas condiciones que permiten la unión del compuesto radiomarcado al receptor para formar un complejo; b) valorar el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

Algunos de los compuestos que se divulgan en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos, y por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, tales como epimeros. La presente invención tiene por objeto abarcar los usos de la totalidad de tales 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 materia a la vista de la presente divulgación. Cuando los compuestos que se describen en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se tiene por objeto que estos incluyan los isómeros geométricos E y Z. Se tiene asimismo por objeto que todos los tautómeros queden abarcados por la presente invención.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "estereoisómeros" es una expresión general para todos los

isómeros de moléculas individuales que difieren solo en cuanto a la orientación de sus átomos en el espacio. Esta incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereómeros).

5 La expresión “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

La expresión “epímero” se refiere a diastereómeros que tienen una configuración opuesta en solo uno de dos o más centros estereogénicos tetrahédricos presentes en las entidades moleculares respectivas.

10 La expresión “centro estereogénico” es un átomo, que porta grupos de tal modo que un intercambio de dos grupos cualesquiera conduce a un estereoisómero.

Las expresiones “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 donde el enantiómero rota el plano de la luz polarizada en un sentido y su compuesto imagen especular rota el plano de la luz polarizada en el sentido opuesto.

15 La expresión “racémico” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y esa mezcla es ópticamente inactiva.

20 La expresión “resolución” se refiere a la separación o concentración o empobrecimiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Las expresiones “un” y “una” se refieren a uno o más.

25 La expresión “tratar/tratando” o “tratamiento” se refiere a la administración de una terapia en una cantidad, forma o modo eficaz para mejorar una afección, síntoma o parámetro asociado con un trastorno o para prevenir el avance de un trastorno, o bien hasta un punto estadísticamente significativo o bien hasta un punto detectable por un experto en la materia. Una cantidad, forma o modo eficaz pueden variar dependiendo del objeto y se pueden adaptar al paciente.

30 Las expresiones abiertas tales como “incluyen”, “incluir/incluyendo”, “contener”, “contener/conteniendo” y similares quieren decir “comprender/comprendiendo”.

35 Tal como se usa en la presente memoria, los compuestos que se unen a receptores e imitan los efectos regulatorios de ligandos endógenos se definen como “agonistas”. Los compuestos que se unen a receptores y son eficaces solo parcialmente como agonistas se definen como “agonistas parciales”. Los compuestos que se unen a un receptor pero que no producen efecto regulatorio alguno, sino que más bien bloquean la unión de ligandos al receptor se definen como “antagonistas”. (Ross y Kenakin, “Ch. 2: *Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect*”, páginas 31-32, en *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª ed. (editores J. G. Hardman, L. E. Limbird y A. Goodman-Gilman, 2001)).

40 En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención es un agonista en uno o más de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y/o  $\kappa$ . En ciertas realizaciones no limitantes, el compuesto de la invención produce menos efectos secundarios y/o unos efectos secundarios menos graves que los compuestos opioides analgésicos disponibles en la actualidad cuando se administran a unas dosis que producen unos niveles equivalentes de analgesia y/o anti-hiperalgesia. En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención es un agonista en el receptor opioide ORL-1.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar junto con al menos otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede ser, pero sin limitación, un agonista opioide  $\mu$ , un analgésico no opioide, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, un inhibidor de Cox-II, un anti-emético, un agente bloqueante  $\beta$ -adrenérgico, un agente anticonvulsivo, un agente antidepresivo, un agente bloqueante de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , un agente anticancerígeno, o una mezcla de los mismos.

50 Los compuestos de la invención se unen potentemente a los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$  y/o  $\delta$  y/o ORL-1. Los compuestos de la invención pueden ser moduladores en los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$  y/o  $\delta$  y/o ORL-1, y por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar/administrar para tratar, aliviar o prevenir el dolor.

55 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son antagonistas de uno o más receptores opioides. En otra realización, los compuestos de la invención son antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$ .

60 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son agonistas parciales de uno o más receptores opioides. En otra realización, los compuestos de la invención son agonistas parciales de los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$ .

65 En otras realizaciones, los compuestos de la invención son agonistas de uno o más receptores opioides. En otra realización, los compuestos de la invención son agonistas de los receptores opioides  $\mu$  y/o  $\kappa$ .

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

Los compuestos de la invención que son antagonistas del receptor opioide  $\mu$  o agonistas de receptor opioide  $\kappa$ , o ambos, se pueden usar/administrar para tratar o aliviar el estreñimiento. Los compuestos de la invención que son agonistas de receptor opioide  $\mu$  se pueden usar/administrar para tratar o aliviar la diarrea.

Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir el dolor agudo y crónico (que incluye pero sin limitación, dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor inflamatorio) o dolor quirúrgico. Los ejemplos del dolor que se puede tratar o prevenir usando un compuesto de la invención incluyen, pero sin limitación, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor del parto, dolor por infarto de miocardio, dolor pancreático, dolor por cólico, dolor postoperatorio, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor artrítico, y el dolor asociado con una enfermedad periodontal, incluyendo gingivitis y periodontitis.

El dolor agudo incluye, pero sin limitación, dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor post-traumático, dolor agudo relacionado con enfermedad y dolor relacionado con procedimientos de diagnóstico, manipulaciones ortopédicas, e infarto de miocardio. El dolor agudo en el escenario perioperatorio incluye el dolor debido a una enfermedad ya existente, el procedimiento quirúrgico, por ejemplo, drenajes asociados, sondas torácicas o nasogástricas, o complicaciones, o una combinación de fuentes relacionadas con enfermedades y relacionadas con procedimientos.

El dolor crónico incluye, pero sin limitación, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor por osteoartritis asociado con cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética y postherpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor debido a miembros fantasma, dolor por quemadura, y otras formas de neuralgia, síndromes de dolor neuropático e idiopático.

Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir el dolor asociado con la inflamación o con una enfermedad inflamatoria en un paciente. Tal dolor puede surgir en donde hay una inflamación del tejido corporal que puede ser una respuesta inflamatoria local o una inflamación sistémica. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede usar para tratar o prevenir el dolor asociado con enfermedades inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, rechazo al trasplante de órganos; lesión por reoxigenación resultante de trasplante de órganos (véase Grupp *et al.*, *J. Mol. Cell Cardiol.* 31: 297-303 (1999)) incluyendo, pero sin limitación, trasplante del corazón, pulmón, hígado o riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con una reabsorción de hueso aumentada; enfermedades inflamatorias del intestino tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones tales como asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; enfermedades inflamatorias del ojo incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmia simpática y endoftalmitis; enfermedades inflamatorias crónicas de la encía, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus de Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero sin limitación, catarata diabética, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetótico, úlceras del pie, problemas de las articulaciones y una complicación de membrana de la mucosa o de la piel (tal como una infección, una dermatopatía diabética, una infección de candida o necrobiosis lipídica diabética), vasculitis del complejo inmune y lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedades inflamatorias del corazón tales como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia y aterosclerosis; así como diversas otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, traumatismo cerebral y de la médula espinal y cáncer. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar o prevenir el dolor asociado con una enfermedad inflamatoria que puede, por ejemplo, ser una inflamación sistémica del cuerpo, que se ejemplifica por medio de choque por bacterias gram positivas o gram negativas, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por la quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo, choque asociado con citocinas proinflamatorias. Tal choque puede ser inducido, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer.

Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir el dolor asociado con lesión nerviosa (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es un estado patológico heterogéneo con una etiología poco clara. En el dolor crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. En general, este tipo de dolor surge de una lesión en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen el dolor asociado con lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor debido a miembros fantasma, causalgia, y distrofia simpática refleja y dolor en la parte baja de la espalda. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en que los pacientes de dolor neuropático crónico padecen las sensaciones de dolor anómalas que se pueden describir como dolor espontáneo, dolor profundo y/o por quemadura superficial continuo. El dolor puede ser evocado por hiperalgesia por calor, por frío y mecánica o por alodinia por calor, por frío o mecánica.

El dolor neuropático crónico puede estar causado por lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. Este incluye, pero sin limitación dolor por traumatismo nervioso periférico, infección por virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembros, y vasculitis. El dolor neuropático también puede estar causado por daño nervioso por alcoholismo crónico, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias de vitaminas. El accidente vascular (espinal o cerebral) y la lesión de la médula espinal también pueden inducir un dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer resulta de una compresión debida al crecimiento tumoral de nervios adyacentes, cerebro o médula espinal. Además, los tratamientos contra el cáncer, incluyendo la quimioterapia y la terapia de radiación, pueden dar lugar a lesión nerviosa. El dolor neuropático incluye pero sin limitación dolor causado por lesión nerviosa tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir el dolor asociado con la migraña incluyendo, pero sin limitación, migraña sin aura ("migraña común"), migraña con aura ("migraña clásica"), migraña sin dolor de cabeza, migraña basilar, migraña hemipléjica familiar, infarto migrañoso, y migraña con aura prolongada.

Los compuestos de la invención también se pueden usar como un agente para tratar o prevenir el síndrome de abstinencia debido a la adicción al alcohol o a la adicción a drogas; como un agente para tratar o prevenir trastornos de adicción; como un agente para tratar una afección prurítica; y en el tratamiento o el alivio del estreñimiento y la diarrea.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto que está representado por cualquiera de las Fórmulas definidas I', V', I-IX, I'-A, V'-A y I-A a X-A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides (por ejemplo, cualquiera de los trastornos que se han enumerado en lo que antecede) en un paciente que padece dicho trastorno.

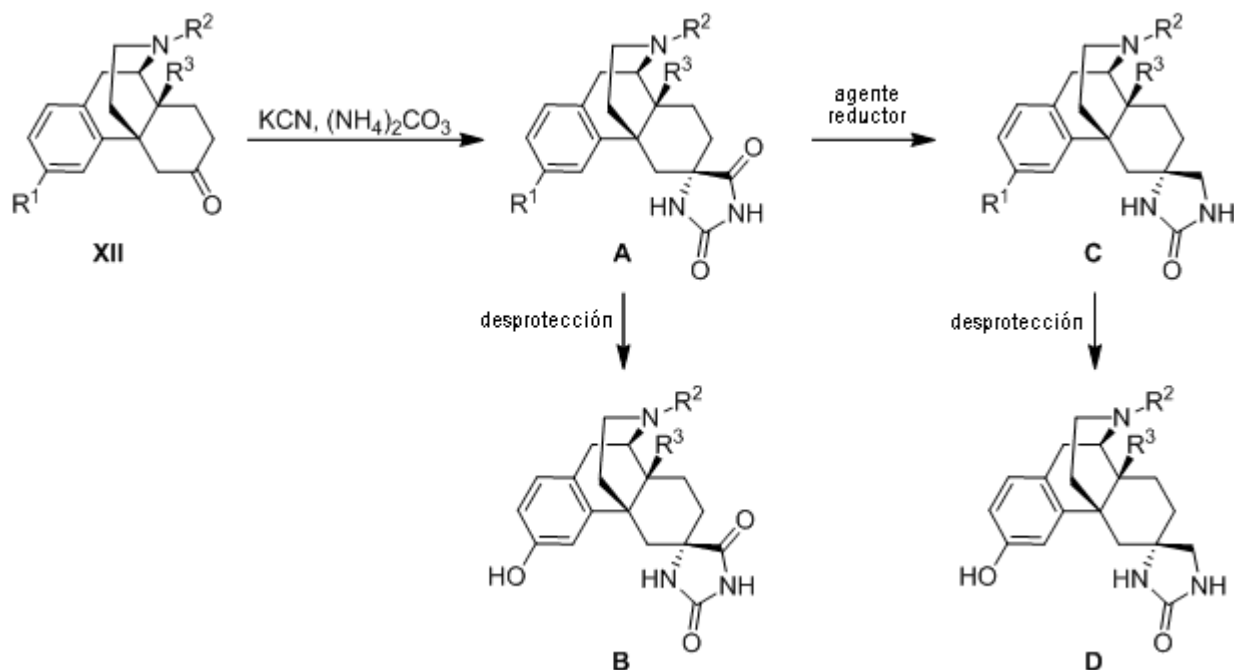
Además, la presente invención se refiere a un método de modulación, en particular de activación, de uno o más receptores opioides en un paciente que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar al paciente al menos un compuesto que está representado por cualquiera de las Fórmulas definidas I', V', I-IX, I'-A, V'-A y I-A a X-A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto que está representado por cualquiera de las Fórmulas definidas I', V', I-IX, I'-A, V'-A y I-A a X-A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, en particular un medicamento para modular, en particular activar, uno o más receptores opioides, en un paciente que lo necesita.

#### Síntesis de compuestos

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la materia a la vista de la presente divulgación, o mediante los métodos ilustrativos que se muestran en los esquemas en lo sucesivo. Por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I-X se pueden preparar tal como se muestra en los esquemas 1-3 en lo sucesivo. Métodos de síntesis adicionales se describen y se ilustran en los ejemplos de trabajo que se exponen en lo sucesivo.

Esquema 1



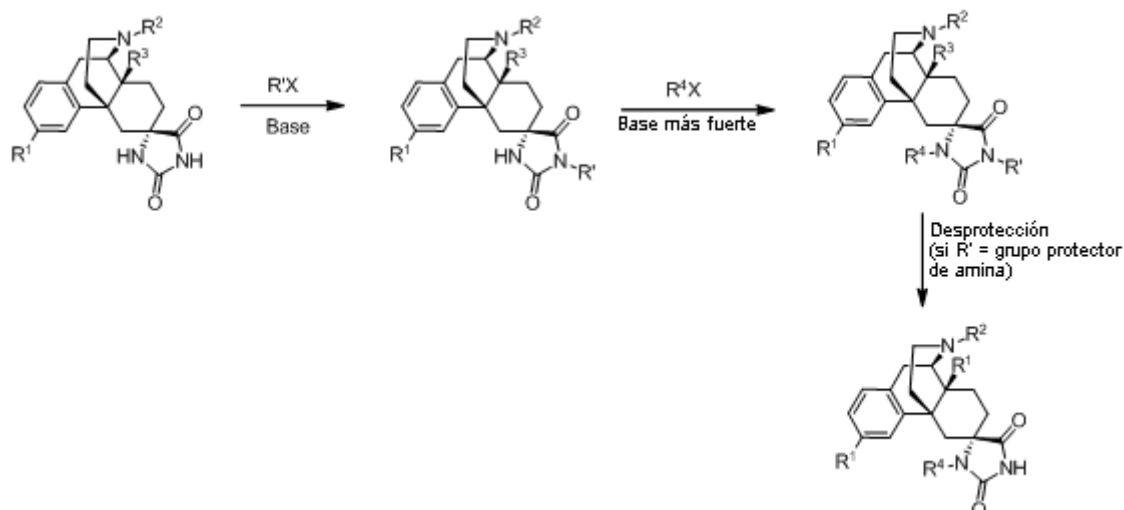
- 5 En el Esquema 1,  $R^1$  es tal como se ha definido en lo que antecede para la Fórmula I y en ciertas realizaciones puede ser -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo adecuado, tal como metilo y  $R^2$  y  $R^3$  son tal como se ha definido en lo que antecede para la Fórmula I. El agente reductor puede ser, por ejemplo,  $LiAlH_4$  o bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio (Red-Al). La desprotección se lleva a cabo cuando  $R^1$  es -O-PG y se puede realizar por métodos que se conocen en la técnica, por ejemplo, al hacerse reaccionar con  $BBr_3$  cuando PG es metilo.

Los compuestos de partida de la Fórmula XII se pueden preparar, por ejemplo, tal como se describe en Hupp C. D., *et al.*, *Tetrahedron Letters* 51: 2359-2361 (2010) e Ida Y., *et al.*, *Bioorganic & Medical Chemistry* 20: 949-961 (2012).

- 15 Los compuestos de la Fórmula IV se pueden preparar de forma análoga partiendo del isómero opuesto de compuestos de la Fórmula XII en lo que antecede con respecto a  $R^3$ , que se puede preparar, por ejemplo, tal como se describe en Polazzi J. O. *et al.*, *J. Med. Chem.* 23: 174-179 (1980).

- 20 Los compuestos de la invención, en donde  $R^4$  y/o  $R^5$  es diferente de hidrógeno se pueden preparar tal como se describe en el Esquema 2.

Esquema 2



En el Esquema 2,  $R^1 - R^4$  son tal como se describe para la Fórmula I y  $R^5$  es  $R^5$  o un grupo protector de amina. X es halógeno, tal como cloro o bromo, y la base puede ser una base más débil tal como, por ejemplo, carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ). La base más fuerte puede ser, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo (Bn). Grupos protectores de amina adecuados adicionales se pueden hallar, por ejemplo, en Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed. (J. Wiley & Sons, 2007).

Los compuestos de la invención, en donde  $R^4$  y  $R^5$  son ambos los mismos y diferentes de hidrógeno se pueden preparar tal como se describe en el Esquema 3.

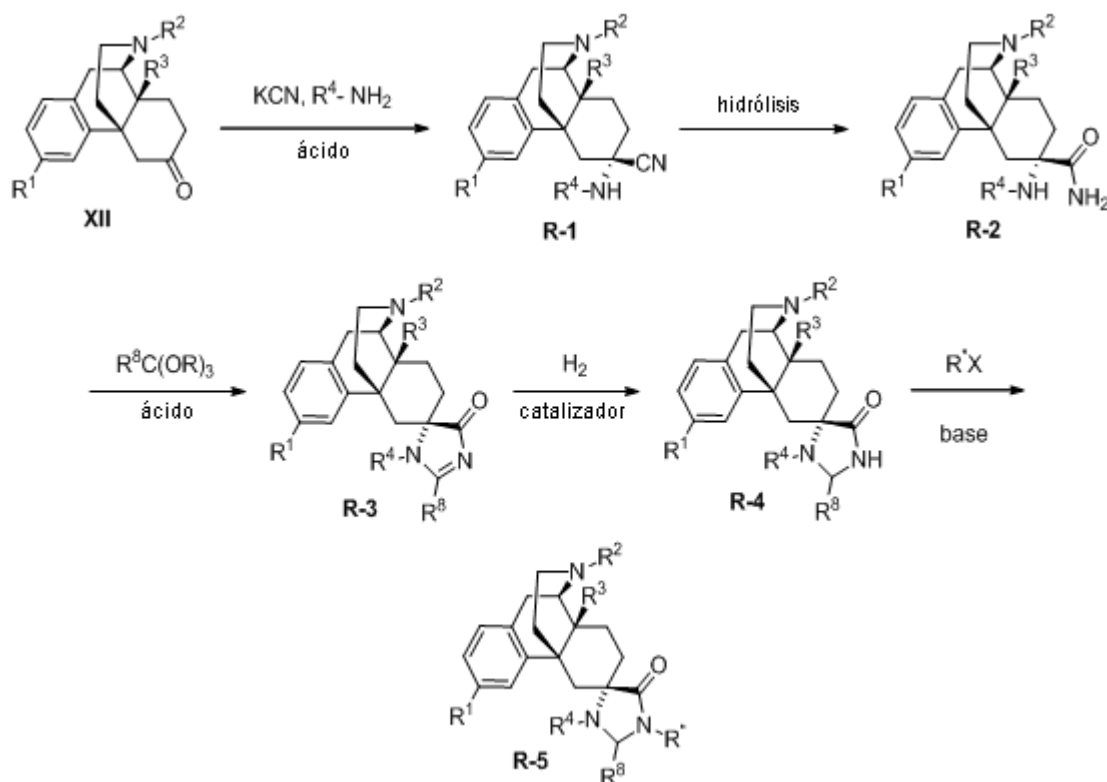
Esquema 3



En el Esquema 3,  $R^1 - R^3$  son tal como se definen para la Fórmula I, y  $R''$  se define para  $R^4$  y  $R^5$  y es diferente de hidrógeno. X es halógeno y la base más fuerte puede ser tal como se ha definido en lo que antecede en el Esquema 2.

Los compuestos de las Fórmulas I' y V' se pueden preparar, por ejemplo, tal como se muestra en los esquemas 4 y 5 en lo sucesivo.

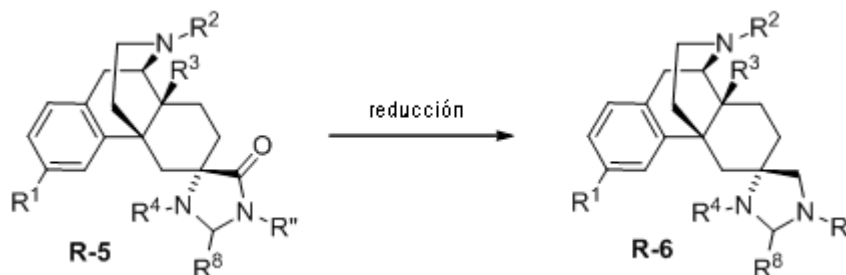
Esquema 4



En el Esquema 4, el compuesto XII se somete a unas condiciones de síntesis de aminonitrilo de Strecker (por ejemplo, Shibasaki, M., *et al. Org. React.* **2008**, 70, 1) mediante el tratamiento con una amina adecuada y un cianuro adecuado, tal como KCN, en un disolvente adecuado, tal como HOAc acuoso, para dar el compuesto R-1. El compuesto R-1 se puede hidrolizar para dar el compuesto R-2 por reacción con un reactivo adecuado, tal como  $H_2SO_4$  acuoso. La ciclación del compuesto R-2 para dar el compuesto R-3 se puede realizar por reacción con un reactivo adecuado, tal como un orto-carboxilato de trialkilo en condiciones ácidas en un disolvente adecuado, tal

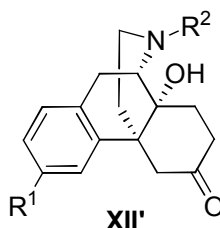
como tolueno. La reducción del compuesto **R-3** para dar el compuesto **R-4** se puede realizar mediante el tratamiento en unas condiciones de reducción adecuadas, tales como hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como MeOH. La conversión del compuesto **R-4** en el compuesto **R-5** se puede realizar por alquilación con un haluro, mesilato, tosilato de alquilo adecuado en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF. R" se corresponde con R<sup>5</sup> y es diferente de hidrógeno.

Esquema 5



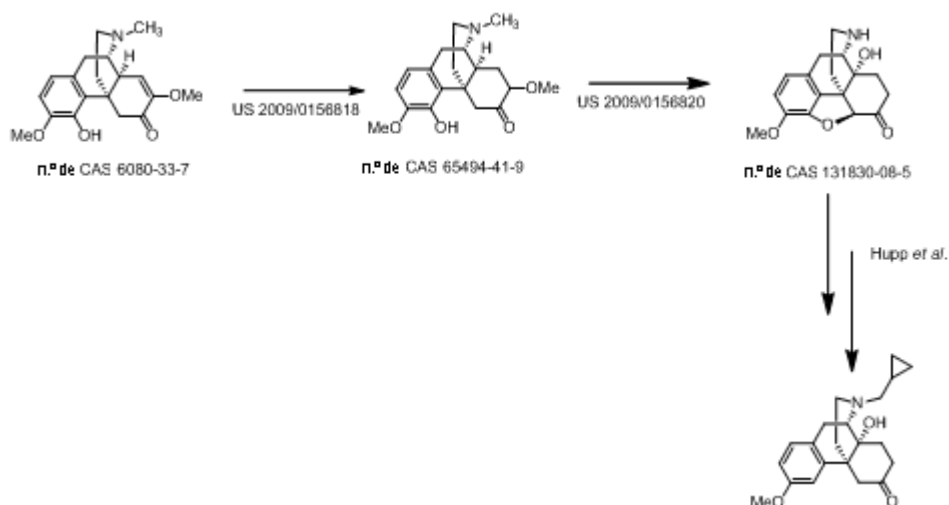
El compuesto **R-5** se puede convertir en el compuesto **R-6** mediante el tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como LiAlH<sub>4</sub>, en un disolvente adecuado, tal como THF.

Los isómeros opuestos de los compuestos que se describen en los esquemas 1-5 se pueden preparar partiendo de compuestos de la Fórmula **XII'**:



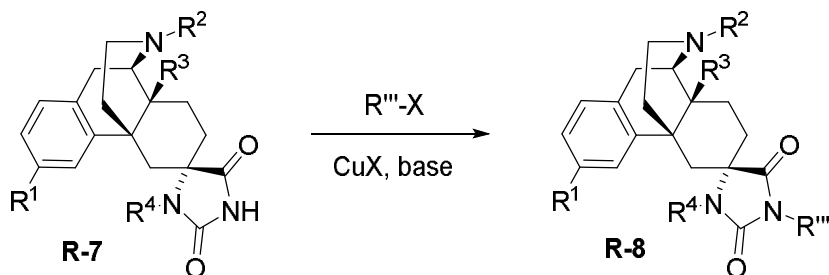
Los compuestos **XII'** se pueden preparar de acuerdo con métodos que se describen en la técnica, tal como, por ejemplo, en los documentos US 2009/0156818, US 2009/0156820 y Hupp C. D., *et al.* (mencionado anteriormente). Por consiguiente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula **XII'**, en donde R<sup>1</sup> es OMe y R<sup>2</sup> es ciclopropilmetilo, se puede preparar tal como se describe en el Esquema 6 partiendo del n.º de CAS 6080-33-7:

Esquema 6



Los compuestos de las Fórmulas **I'-A**, **V'-A**, **I-A** a **X-A**, **XII-A**, y **XII'-A** se pueden preparar de acuerdo con los esquemas 1-6 y métodos que se han descrito en lo que antecede y el Esquema 7 en lo sucesivo;

Esquema 7



- 5 El compuesto **R-7** se convierte en el compuesto **R-8** mediante el tratamiento con un haluro adecuado, tal como un yoduro, en donde R''' es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en presencia de una sal de cobre adecuada, tal como yoduro de cobre (I) y de una base adecuada tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como DMF ac..

#### 10 *Protocolos de ensayo in vitro*

**Procedimientos de ensayo de unión del receptor opioide  $\mu$ :** los ensayos de unión de desplazamiento de la dosis de radioligando para receptores opioides  $\mu$  usaron 0,3 nM de [<sup>3</sup>H]-diprenorfina (Perkin Elmer, Shelton, CT), con 5 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500  $\mu$ l de tampón de unión (10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de EDTA, 5 % de DMSO, 50 mM de HEPES, pH 7,4). Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 2 horas a temperatura ambiente. Las reacciones de unión concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), previamente mojadas en un 0,5 % de polietilenimina usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT.) seguido por tres lavados de filtración con 500  $\mu$ l de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50 °C durante 2 a 3 horas. Se agregó un cóctel de centello BetaScint (50  $\mu$ l/pocillo) (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron usando un Contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de la curva de competición de un sitio en GraphPad PRISM™ v. 3,0 o mayor (San Diego, Calif.), o una función interna para el ajuste de curva de competición de un sitio.

**Datos de unión del receptor opioide  $\mu$ :** generalmente, cuanto menor es el valor K<sub>i</sub> más efectivos serán los compuestos de la invención en el tratamiento o la prevención del dolor u otra afección. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención muestran un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 10.000 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ . Por lo general, los compuestos de la invención muestran un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 1000 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ . En una realización, los compuestos de la invención muestran un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 300 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de la invención muestran un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 100 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de la invención muestran un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 10 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de la invención muestran un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 1 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de la invención muestran un K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 0,1 o menos para unirse a los receptores opioides  $\mu$ .

**Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide  $\mu$ :** los ensayos funcionales de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S se llevaron a cabo usando membranas del receptor  $\mu$  recién descongeladas que se prepararon internamente a partir de una línea celular que expresa el receptor opioide  $\mu$  recombinante en un fondo de células HEK-293, CHO o U-2 OS, o que se adquieren de una fuente comercial (Perkin Elmer, Shelton, CT; o DiscovRx, Fremont, CA). Las reacciones del ensayo se prepararon incorporando de manera secuencial los siguientes reactivos en un tampón de unión (100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 20 mM de HEPES, pH 7,4) en hielo (se indican las concentraciones finales): proteína de membrana (0,026 mg/ml), saponina (10 mg/ml), GDP (3 mM) y [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S (0,20 nM; Perkin Elmer, Shelton, CT). La solución de membrana preparada (190  $\mu$ l/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10  $\mu$ l de soluciones madre concentradas 20 x del agonista [D-Ala<sup>2</sup>, N-metil-Phe<sup>4</sup> Gly-ol<sup>5</sup>]-encefalina (DAMGO) preparadas en dimetil sulfóxido (DMSO). Las placas se incubaron durante 30 minutos a aproximadamente 25 °C con agitación. Las reacciones concluyeron con filtración rápida en placas de filtro GF/B Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT.) seguido por tres lavados de filtración con 200  $\mu$ l de tampón de lavado enfriado con hielo (10 mM de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7,4). Las placas del filtro se secaron posteriormente a 50 °C durante 2 a 3 horas. Se incorporó el cóctel de centelleo (50  $\mu$ l/pocillo) BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron usando un contador Top Packard durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando funciones de ajuste de la curva de respuesta a la dosis sigmoidal en GraphPad PRISM v. 3,0, o una función interna para un ajuste de curva de respuesta a la dosis no lineal.

**Datos funcionales del receptor opioide  $\mu$ :**  $EC_{50}$  para GTP de  $\mu$  es la concentración de un compuesto que brinda un 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide  $\mu$ . Por lo general, los compuestos de la invención muestran una  $EC_{50}$  (nM) para GTP de  $\mu$  de aproximadamente 5000 o menos. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención muestran un  $EC_{50}$  de GTP de  $\mu$  (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.

$E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\mu$  es el efecto máximo obtenido por un compuesto en relación con el efecto obtenido por DAMGO, un agonista  $\mu$  estándar. Generalmente el valor de  $E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\mu$  mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor u otras afecciones. Por lo general, los compuestos de la invención muestran una  $E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\mu$  de más de aproximadamente un 10 %; o más de aproximadamente un 20 %. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención muestran una  $E_{m\acute{a}x}$  (%) para GTP de  $\mu$  de más de aproximadamente un 50 %; o de más de aproximadamente un 65 %; o de más de aproximadamente un 75 %; o de más de aproximadamente un 85 %; o de más de aproximadamente un 100 %.

**Procedimientos de ensayo de unión del receptor opioide  $\kappa$ :** las membranas de células HEK-293 recombinantes, células CHO o U-2 OS que expresan el receptor opioide  $\kappa$  ( $\kappa$ ) recombinante humano se prepararon mediante el lisado de células en un tampón hipotónico enfriado en hielo (2,5 mM de  $MgCl_2$ , 50 mM de HEPES, pH 7,4) (placa 10 ml/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/ mortero de Teflón. Las membranas se recolectaron mediante centrifugación a 30,000 x g durante 15 minutos a 4 °C y los gránulos se volvieron a suspender en tampón hipotónico para alcanzar una concentración final de 1 a 3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinaron usando un reactivo del ensayo de proteína BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas del receptor  $\kappa$  se almacenaron a -80 °C.

Los ensayos de desplazamiento de la dosis de radioligando usaron 0,4 nM de [ $^3H$ ]-U69.593 (GEHealthcare, Piscataway, NJ; 40 Ci/mmol) con 15  $\mu$ g de proteína de membrana (receptor opioide  $\kappa$  recombinante expresado en células HEK 293; preparación interna) en un volumen final de 200  $\mu$ l de tampón de unión (5 % de DMSO, 50 mM de base de Trizma, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de 10  $\mu$ M de naloxona no marcada o U69.593. Todas las reacciones tuvieron lugar en placas de propileno de 96 pocillos durante 1 hora a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Las reacciones de unión concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente mojadas en un 0,5 % polietilenimina (Sigma). Se realizó el cultivo en un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido por cinco lavados de filtración con 200  $\mu$ l de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50 °C durante 1 a 2 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un Contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo.

**Datos de unión del receptor opioide  $\kappa$ :** en ciertas realizaciones, los compuestos de la invención muestran un  $K_i$  (nM) para los receptores  $\kappa$  de aproximadamente 10.000 o más (que, a los efectos de la invención, se interpreta como si no tuviera unión a los receptores  $\kappa$ ). Ciertos compuestos de la invención muestran un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para los receptores  $\kappa$ . En ciertas realizaciones los compuestos de la invención muestran un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos; o de aproximadamente 500 o menos; o de aproximadamente 450 o menos; o de aproximadamente 350 o menos; o de aproximadamente 200 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 10 o menos o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos para los receptores  $\kappa$ .

**Procedimientos del ensayo funcional del receptor opioide  $\kappa$ :** Los ensayos de unión de [ $^{35}S$ ]GTP $\gamma$ S funcional se llevaron a cabo de la siguiente manera: se preparó la solución de membrana del receptor opioide  $\kappa$  mediante la incorporación secuencial de concentraciones finales de 0,026  $\mu$ g/ $\mu$ l de la proteína de membrana de  $\kappa$  (internamente), 10  $\mu$ g/ml de saponina, 3  $\mu$ M de GDP y 0,20 nM de [ $^{35}S$ ]GTP $\gamma$ S en el tampón de unión (100 mM de NaCl, 10 mM de  $MgCl_2$ , 20 mM de HEPES, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190  $\mu$ l/pocillo) se transfirió a placas de propileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10  $\mu$ l de soluciones madre concentradas 20 x del agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 25 °C con agitación. Las reacciones concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/B Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200  $\mu$ l de tampón de unión enfriado en hielo (10 mM de  $NaH_2PO_4$ , 10 mM de  $Na_2HPO_4$ , pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50 °C durante 2 a 3 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Top Packard durante 1 min/pocillo.

**Datos funcionales del receptor opioide  $\kappa$ :**  $EC_{50}$  para GTP de  $\kappa$  es la concentración de un compuesto que proporciona un 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor  $\kappa$ . Ciertos compuestos de la invención muestran una  $EC_{50}$  (nM) para GTP de  $\kappa$  de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor opioide  $\kappa$ . En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención muestran una  $EC_{50}$  (nM) para GTP de  $\kappa$  de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 2000 o menos; o de aproximadamente 1500 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos; o de aproximadamente 600 o

menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 25 o menos; o de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos.

$E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\kappa$  es el efecto máximo obtenido por un compuesto en relación con el efecto obtenido por U69.593. Ciertos compuestos de la invención muestran un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\kappa$  de más de aproximadamente un 1 %; o de más de aproximadamente un 5 %; o de más de aproximadamente un 10 %; o de más de aproximadamente un 20 %. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención muestran un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\kappa$  de más de aproximadamente un 50 %; o de más de aproximadamente un 75 %; o de más de aproximadamente un 90 %; o de más de aproximadamente un 100 %.

**Procedimientos de ensayo de unión del receptor opioide  $\delta$ :** los procedimientos de ensayo de unión del receptor opioide  $\delta$  se llevaron a cabo de la siguiente manera. Los ensayos de desplazamiento de la dosis del radioligando usaron [ $^3\text{H}$ ]-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 (5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 5 % de DMSO, 50 mM de base de Trizma, pH 7,4). Se determinó la unión no específica en presencia de 25  $\mu\text{M}$  de naloxona no marcada. Todas las reacciones se produjeron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 hora a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Las reacciones de unión concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente mojadas en un 0,5 % de polietilenimina (Sigma). El cultivo se realizó usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido por cinco lavados de filtración con 500  $\mu\text{l}$  de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50 °C durante 1 a 2 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu\text{l}$ /pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un Contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo.

**Datos de unión del receptor opioide  $\delta$ :** En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención muestran un  $K_i$  (nM) para los receptores  $\delta$  de aproximadamente 10.000 o más (que, a los efectos de la invención, se interpreta como que no tiene unión a los receptores  $\delta$ ). Ciertos compuestos de la invención muestran un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para los receptores  $\delta$ . En una realización, los compuestos de la invención muestran un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 9000 o menos para los receptores  $\delta$ . En otra realización, los compuestos de la invención muestran un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 7500 o menos; o de aproximadamente 6500 o menos; o de aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 3000 o menos; o de aproximadamente 2500 o menos para los receptores  $\delta$ . En una realización, los compuestos de la invención muestran un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1000 o menos; o de aproximadamente 500 o menos; o de aproximadamente 350 o menos; o de aproximadamente 250 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 10 o menos para los receptores  $\delta$ .

**Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide  $\delta$ :** los ensayos de unión de [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma\text{S}$  funcional fueron realizados de la siguiente manera: se preparó la solución de membrana del receptor opioide  $\delta$  mediante la incorporación secuencial de concentraciones finales de 0,026  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$   $\delta$  de la proteína de membrana (Perkin Elmer, Shelton, CT), 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de saponina, 3  $\mu\text{M}$  de GDP y 0,20 nM de [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma\text{S}$  al tampón de unión (100mM de NaCl, 10mM de  $\text{MgCl}_2$ , 20mM de HEPES, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190  $\mu\text{l}$ /pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10  $\mu\text{l}$  de soluciones madre concentradas 20 x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 25 °C con agitación. Las reacciones concluyeron mediante filtración rápida en placas de filtro GF/B Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 $\mu\text{l}$  de tampón de unión enfriado en hielo (10 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 10 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50 °C durante 1 a 2 horas. Se agregaron cincuenta  $\mu\text{l}$ /pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo.

**Datos funcionales del receptor opioide  $\delta$ :**  $\text{EC}_{50}$  para GTP de  $\delta$  es la concentración de un compuesto que brinda un 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide  $\delta$ . Ciertos compuestos de la invención muestran por lo general una  $\text{EC}_{50}$  (nM) para GTP de  $\delta$  de aproximadamente 20.000 o menos; o de aproximadamente 10.000 o menos. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención muestran una  $\text{EC}_{50}$  (nM) para GTP de  $\delta$  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.

$E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\delta$  es el efecto máximo obtenido por un compuesto en relación con el efecto obtenido por met-enkefalina. Ciertos compuestos de la invención muestran un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\delta$  de más de aproximadamente un 1 %; o más de aproximadamente un 5 % o de más de aproximadamente un 10 %. En una realización, los compuestos de la invención muestran un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\delta$  de más de aproximadamente un 30 %. En otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\delta$  de más de aproximadamente un 50 %; o de más de aproximadamente un 75 %; o de más de aproximadamente un 90 %. En otra realización, los compuestos de la invención muestran un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de  $\delta$  de aproximadamente un 100 % o más.

**Procedimiento de ensayo de unión del receptor ORL-1:** las membranas de las células HEK-293 que expresan el receptor de tipo receptor opiode (ORL-1) humano (Perkin Elmer, Shelton, CT) se pueden preparar mediante el lisado de células en un tampón hipotónico enfriado en hielo (2,5 mM de  $MgCl_2$ , 50 mM de HEPES, pH 7,4) (placa 10 ml/10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mortero de teflón. Las membranas se recolectan mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y los gránulos se vuelven a suspender en tampón hipotónico a una concentración final de 1 a 3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinan usando el reactivo del ensayo de proteína BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 se almacenan a -80 °C.

Los ensayos de unión del radioligando (evaluación y desplazamiento de la dosis) usan 0,1 nM de [ $^3H$ ]-nociceptina (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 (10 mM  $MgCl_2$ , 1 mM EDTA, 5 % de DMSO, 50 mM de HEPES, pH 7,4). La unión no específica se determina en presencia de 10 nM de nociceptina no marcada (American Peptide Company). Todas las reacciones se realizan en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 hora a temperatura ambiente. Las reacciones de unión concluyen mediante filtración rápida en placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente mojadas en un 0,5 % de polietilenimina (Sigma). El cultivo se realiza usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de tres lavados de filtración con 500 µl de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secan posteriormente a 50 °C durante 2 a 3 horas. Se agregan cincuenta µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se cuentan en un contador Top Packard durante 1 minuto/pocillo. Los datos de los experimentos de evaluación y desplazamiento de la dosis se analizan usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de la curva en GraphPad PRISM™, v. 3.0 o versión superior, respectivamente, o una función interna para el ajuste de curva de competición de un sitio.

**Datos de unión del receptor ORL-1:** Ciertos compuestos de la invención tendrán un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 5000 o menos. En una realización, ciertos compuestos de la invención pueden tener un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 1000 o menos. En una realización, ciertos compuestos de la invención pueden tener un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 500 o menos. En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden tener un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 300 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 20 o menos. En aún otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden tener un  $K_i$  (nM) de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos o de aproximadamente 0,1 o menos.

**Procedimiento de ensayo funcional del receptor ORL-1:** Las membranas de las células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor opiode humano tipo (ORL-1) (Perkin, Elmer, Shelton, CT) se pueden preparar mediante el lisado de células en un tampón hipotónico enfriado en hielo (2,5 mM de  $MgCl_2$ , 50 mM de HEPES, pH 7,4) (placa de 10 ml/10 cm) seguido de una homogeneización con un triturador de tejido/ mortero de Teflón. Las membranas se recolectan mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C, y los gránulos se vuelven a suspender en tampón hipotónico a una concentración final de 1 a 3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinan usando un reactivo de ensayo proteico BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 se almacenan a - 80 °C.

Los ensayos de unión de [ $^{35}S$ ]GTPγS funcional se realizan de la siguiente manera: se prepara una solución de membrana de ORL-1 mediante la incorporación secuencial de concentraciones finales de 0,026 µg/µl de proteína de membrana de ORL-1, 10 µg/ml de saponina, 3 µM de GDP y 0,20 nM de [ $^{35}S$ ]GTPγS en el tampón de unión (100 mM NaCl, 10 mM  $MgCl_2$ , 20 mM de HEPES, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µl/pocillo) se transfiere a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10 µl de soluciones madre concentradas 20 x del agonista/nociceptina preparada en DMSO. Las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones concluyen mediante filtración rápida en placas de filtro GF/B Unifilter de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cultivador de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por tres lavados de filtración con 200 µl de tampón de unión enfriado en hielo (10 mM  $NaH_2PO_4$ , 10 mM  $Na_2HPO_4$ , pH 7,4). Las placas de filtro se secan posteriormente a 50 °C durante 2 a 3 horas. Se agregan cincuenta µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se cuentan en un contador Top de Packard durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizan usando las funciones de ajuste de la curva de respuesta a la dosis sigmoidal en GraphPad PRISM v. 3.0 o versión superior, o una función interna para el ajuste de curva de respuesta a la dosis sigmoidal no lineal.

**Datos funcionales del receptor ORL-1:**  $EC_{50}$  para GTP de ORL-1 es la concentración de un compuesto que brinda un 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención que tienen una afinidad de unión alta (es decir un valor  $K_i$  bajo) pueden tener por lo general una  $EC_{50}$  (nM) para GTP de ORL-1 mayor a 10.000 (es decir, no estimulará las concentraciones terapéuticas). En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden tener una  $EC_{50}$  (nM) para GTP de ORL-1 de aproximadamente 20.000 o menos. En una realización, los compuestos de la invención pueden tener una  $EC_{50}$  (nM) para GTP de ORL-1 de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos. En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden tener una  $EC_{50}$  (nM) para GTP de ORL-1 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  $E_{\text{máx}}$  para GTP de ORL-1 es el efecto máximo obtenido por un compuesto en relación con el efecto obtenido por la nociceptina, un estándar del agonista de ORL-1. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden tener un  $E_{\text{máx}}$  para GTP de ORL-1 menor al 10 % (que a los efectos de la invención, se interpreta como que tiene actividad antagonista en los receptores ORL-1). Ciertos compuestos de la invención pueden tener un  $E_{\text{máx}}$  (%) para GTP de ORL-1 mayor al 1 % o mayor al 5 %; o mayor al 10 %. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden tener un  $E_{\text{máx}}$  para GTP de ORL-1 mayor al 20 % o mayor al 50 % o mayor al 75 % o mayor al 88 % o mayor al 100 %.

Ensayos *in vivo* para el dolor

**Animales de ensayo:** cada experimento usa ratas que pesan entre 200 y 260 g al comienzo del experimento. Las ratas se alojan en grupos y tienen libre acceso a alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un compuesto de la invención, en cuyo caso, el alimento se quita durante aproximadamente 16 horas antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación a las ratas tratadas con un compuesto de la invención. El grupo de control recibe el vehículo para el compuesto de la invención. El volumen del vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen del vehículo y el compuesto de la invención administrado al grupo de ensayo.

**Dolor agudo:** para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención del dolor agudo, se puede usar la sacudida de cola de rata. Las ratas se contienen cuidadosamente con la mano y la cola se expone a un haz de calor radiante enfocado a un punto de 5 cm desde la punta usando una unidad de sacudida de la cola (Modelo 7360, disponible en el mercado a través de Ugo Basile de Italia). Las latencias de sacudida de cola se definen como el intervalo entre el comienzo del estímulo térmico y la sacudida de la cola. Los animales que no responden dentro de los 20 segundos se eliminan de la unidad de sacudida de la cola y se les asigna una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de sacudida de cola se miden inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración del compuesto de la invención. Los datos se expresan como latencias de sacudida de cola y el porcentaje del efecto máximo posible (% de MPE), es decir, 20 segundos, se calcula de la siguiente manera:

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

El ensayo de sacudida de cola se describe en F. E. D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72: 74-79 (1941).

Para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención del dolor agudo, se puede usar un ensayo de placa caliente en ratas. Las ratas son evaluadas usando un aparato de placa caliente que consiste de un cilindro de Plexiglás acrílico con un piso metálico caliente mantenido a una temperatura entre 48 °C y 52 °C (Modelo 7280, disponible en el mercado a través de Ugo Basile de Italia). Las ratas se colocan en el cilindro en el aparato de placa caliente durante 30 segundos como máximo o hasta que exhiben una conducta inofensiva (extremo de comportamiento), en cuyo caso son retiradas de la placa caliente y se registra la latencia de respuesta. Las latencias de la placa caliente se miden inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración del compuesto de la invención. El extremo de comportamiento inofensivo se define como cualquiera de los siguientes: 1) retirada de pata, como una elevación sostenida o con agitación o lamedura; 2) alternado de la elevación del pie; 3) escape o intento de escape del dispositivo de ensayo; 4) vocalización. Los datos se expresan como latencia de respuesta y el porcentaje del efecto máximo posible se calcula tal como se ha descrito en lo que antecede para el ensayo de sacudida de cola. El ensayo de placa caliente se describe en G. Woolfe y A. D. 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 del dolor inflamatorio, se puede usar el modelo de adyuvante completo de Freund ("FCA") de dolor inflamatorio. La inflamación inducida por FCA de la pata trasera de la rata se asocia con el desarrollo de hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y brinda predicción confiable de la acción anti hiperalgésica de los fármacos analgésicos clínicamente útiles (L. Bartho et al., "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342: 666-670 (1990)). La pata trasera izquierda de cada animal recibe 50 µl de inyección intraplantar de un 50 % de FCA. Antes de la inyección de FCA (base) y 24 horas después de la inyección, se evalúa al animal para verificar la respuesta al estímulo mecánico nocivo determinando PWT, tal como se describe a continuación. Posteriormente las ratas reciben una inyección única de 1, 3 o 10 mg/kg de Compuesto de la invención; 30 mg/kg de un fármaco de control seleccionado de Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo. Las respuestas al estímulo mecánico nocivo se determinan 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración. El porcentaje de inversión de la hiperalgesia para cada animal se define de la siguiente manera:

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

**Dolor neuropático:** para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención del dolor neuropático, se puede usar el modelo de Seltzer o el modelo de Chung.

En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de unión del nervio ciático parcial para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Z. Seltzer et al., "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", *Pain* 43: 205-218 (1990)). La unión parcial del nervio ciático izquierdo se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O<sub>2</sub>. Con posterioridad a la inducción de la anestesia, el muslo izquierdo de la rata se rasura y el nervio ciático se expone a un nivel de muslo alto a través de una pequeña incisión y se limpian cuidadosamente los tejidos conectivos circundantes en un sitio cercano al trocánter distal al punto en que el nervio semitendinoso del bíceps posterior sale del nervio ciático común. Se inserta una sutura de seda de 7-0 en el nervio con una mini-aguja de corte inverso con una curvatura de 3/8, y se une con firmeza para el dorsal 1/3 a 1/2 del espesor del nervio se sujete dentro de la ligadura. La herida se cierra con una sutura única del músculo (nailon 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular Vetbond. Con posterioridad a la cirugía, el área de la herida se espolvorea con polvo antibiótico. Las ratas tratadas bajo simulacro se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto por el nervio ciático que no se manipula. Con posterioridad a la cirugía, los animales se pesan y colocan en un lugar cálido hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales regresan a sus jaulas hasta que comienza la prueba de comportamiento. El animal se evalúa para verificar la respuesta al estímulo mecánico nocivo determinando PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (base), posteriormente inmediatamente antes y 1, 3 y 5 horas después de la administración del fármaco. El porcentaje de inversión de la hiperalgesia neuropática se define de la siguiente manera:

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

En el modelo de Chung, el modelo de unión del nervio espinal de dolor neuropático se usa para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano /O<sub>2</sub>. Con posterioridad a la inducción de anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y se separan los músculos paraespinales izquierdos del proceso espinoso en los niveles L<sub>4</sub> - S<sub>2</sub>. El proceso transversal de L<sub>6</sub> se remueve cuidadosamente con un par de pinzas pequeñas para identificar los nervios espinales L<sub>4</sub> - L<sub>6</sub> de manera visual. El nervio espinal izquierdo L<sub>5</sub> (o los nervios espinales izquierdos L<sub>5</sub> y L<sub>6</sub>) se aísla y se une con hilo de seda. Se confirma una hemostasis completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas tratadas bajo simulacro pasan por un procedimiento quirúrgico idéntico salvo porque no se manipula el nervio espinal. Con posterioridad a la cirugía, los animales se pesan y reciben una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, el área de la herida se espolvorea con polvo antibiótico y se mantienen en un lugar cálido hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales regresan a sus jaulas hasta que comienza la prueba de comportamiento. Los animales se evalúan para verificar la respuesta al estímulo mecánico nocivo determinando PWT, tal como se describe a continuación antes de la cirugía (base), posteriormente inmediatamente antes de y 1, 3 y 5 horas después de que reciben un compuesto de la invención. El animal también puede ser evaluado para verificar la respuesta al estímulo térmico nocivo o para la alodinia táctil, 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 al estímulo mecánico como una evaluación de la hiperalgesia mecánica:** se puede usar el ensayo de presión de pata para evaluar la hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, se determinaron los umbrales de retirada de la pata trasera (PWT) a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible en el mercado a través de Ugo Basile de 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 contiene cuidadosamente, su pata trasera se coloca sobre una pequeña plataforma pequeña, y se aplica una presión puntual a la superficie dorsal de la pata trasera de una forma graduada. El peso máximo que se aplica a la pata trasera se fija en 250 g y el extremo se toma como retirada completa de la pata. La PWT se determina una vez para cada rata en cada momento y solo se somete a prueba la pata trasera afectada (ipsilateral; mismo lado que la lesión) o se someten a prueba la pata trasera ipsilateral y contralateral (no lesionada; opuesta a la lesión).

**Respuesta al estímulo térmico como una evaluación de la hiperalgesia térmica:** La prueba plantar puede usarse para evaluar la hiperalgesia térmica. Para esta prueba, se determinaron las latencias de retirada de la pata izquierda respecto del estímulo térmico nocivo que se aplica a la superficie plantar de la pata trasera usando un aparato de prueba plantar (disponible en el mercado a través de Ugo Basile de Italia), siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia", *Pain* 32 (1): 77-88 (1988). El tiempo de exposición máxima se fija en 32 segundos para prevenir el daño tisular y toda retirada de pata dirigida de la fuente de calor se toma como extremo. Las tres latencias se determinan en cada momento y se promedian. Solo la pata afectada (ipsilateral) se somete a prueba, o tanto la ipsilateral como la contralateral (no lesionada) se someten a prueba.

**Evaluación de alodinia táctil:** para evaluar la alodinia táctil, las ratas se colocan en compartimientos limpios de Plexiglás con un piso de malla de alambre y se dejan habituar durante un período de al menos 15 minutos. Después de la habituación, se presentan una serie de monofilamentos de von Frey en la superficie plana del pie (ipsilateral) afectado de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste de seis monofilamentos de diámetro creciente, con presentación, en primer lugar, de la fibra del diámetro más pequeño. Se realizaron cinco ensayos con cada filamento con cada ensayo separado por aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura de 4 a 8 segundos o hasta que se observa el comportamiento de retirada nociceptivo.

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

**Evaluación de la motilidad gástrica:** los animales son tratados con vehículo, compuesto de referencia o artículo de ensayo mediante sonda gástrica oral a un volumen de 10 ml/kg. Una hora después de la dosis, todos los animales fueron tratados con una solución de harina de carbón vegetal (un 5 % de polvo de carbón vegetal no activado en una solución de 1 % de carboximetilcelulosa en agua) a un volumen de 10 ml/kg. Dos horas después de la dosis (una hora después del carbón vegetal), los animales fueron sacrificados mediante la inhalación de dióxido de carbono o la sobredosis de isoflurano y se identificó el tránsito de harina de carbón vegetal. El estómago y el intestino delgado se retiraron cuidadosamente y cada uno se colocó en una superficie absorbente remojada en solución salina. La distancia entre el píloro y la progresión de la harina de maíz se mide y compara a la distancia entre el píloro y la intersección ileocecal. El tránsito de harina de carbón vegetal se expresa como un porcentaje de la longitud atravesada por el intestino delgado.

#### Composiciones farmacéuticas

Debido a su actividad, los compuestos de la invención son ventajosamente útiles en la medicina para seres humanos y animales. Tal como se ha descrito en lo que antecede, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir una afección en un paciente que los necesita. Los compuestos de la invención pueden administrarse a cualquier paciente que requiera modulación de los receptores opioides. La expresión "paciente", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la invención. Ante todo, tales animales son mamíferos, por ejemplo, seres humanos y animales de compañía, a pesar de que no se tiene por objeto que la invención esté así limitada.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tener la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, multipartículas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, cápsulas que contienen polvos, cápsulas que contienen multipartículas, pastillas, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, parches transdérmicos, películas transmucosa, comprimidos sub-linguales, aerosoles, pulverizadores, o cualquier otra forma adecuada para uso. En una realización, la composición tiene la forma de un comprimido. En otra realización, la composición tiene la forma de una cápsula (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos con n.º 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (editor Alfonso R. Gennaro, 19ª ed. 1995), que se incorpora a la presente a modo de referencia.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable para dar la forma para la administración adecuada al paciente. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, un agente de suspensión, un solubilizante, un aglutinante, un disgregante, un conservante, un agente colorante, un lubricante y similar. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, como agua o un aceite, que incluye aquellos derivados del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similar. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un paciente. El agua es un excipiente particularmente útil cuando se administra un compuesto de la invención por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones de glicerol y dextrosa acuosas pueden emplearse también como excipientes líquidos, en particular para soluciones inyectables. Dichos excipientes farmacéuticos también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similar. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón del pH. Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral se describen en el Manual de Excipientes farmacéuticos, *American Pharmaceutical Association* (1986).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se formulan para la administración oral. Un compuesto de la invención que se administrará oralmente puede tener la forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimido, pastillas, soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Cuando se incorpora un compuesto de la invención en los comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser reducidos, triturados como comprimidos, tener recubrimiento entérico, estar revestidos con azúcar, con una película, tener compresión múltiple o de capas múltiples.

Un compuesto de la invención administrado oralmente puede contener uno o más agentes adicionales como por ejemplo, agentes edulcorantes como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes y estabilizantes, para brindar formas de dosificación estables y farmacéuticamente agradables. Las técnicas y las composiciones para producir formas de dosificación oral sólidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (editores Lieberman, Lachman y Schwartz, 2ª ed.) publicada por Marcel Dekker, Inc. Las técnicas y las composiciones para producir comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (de gelatina duras y blandas) y píldoras también se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1553-1593 (editor Arthur Osol, 16ª ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980). Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno o más disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y similares. Las técnicas y las composiciones para producir formas líquidas de dosificación oral se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (editores Lieberman, Rieger y Banker), publicado por Marcel Dekker, Inc.

Cuando se formula un compuesto de la invención para la administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, infusión continua o en bolo), la formulación puede tener la forma de una suspensión, solución, o emulsión en un vehículo aceitoso o acuoso, y dichas formulaciones pueden comprender, además, aditivos farmacéuticamente necesarios como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, y similares. Cuando se debe inyectar un compuesto de la invención por vía parenteral, puede tener la forma, por ejemplo, de una solución estéril isotónica. Un compuesto de la invención también puede tener la forma de un polvo para la reconstitución como una formulación inyectable.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención se formula en una composición farmacéutica para la administración intravenosa. Por lo general, dichas composiciones comprenden un tampón acuoso isotónico y estéril. En caso de ser necesario, las composiciones pueden incluir un agente solubilizante. Un compuesto de la invención para la administración intravenosa puede incluir opcionalmente una anestesia local como benzocaína o prilocaína para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran en forma independiente o mezclados en una forma de dosificación por unidad, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un contenedor herméticamente sellado como una ampolla o bolsa que indica la cantidad de agente activo. Cuando se debe administrar un compuesto de la invención mediante infusión, se puede dispensar, por ejemplo con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de grado farmacéutico estéril. Cuando se administra un compuesto de la invención mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o se puede proporcionar solución salina para que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

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

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

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención se administra localmente. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un vendaje de herida después de la cirugía, mediante inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio o enema o mediante un implante, como un implante de material poroso, no poroso o gelatinoso que incluye membranas, como fibras o membranas sialásticas.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse en una forma de liberación inmediata. En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse en un sistema de liberación controlada o sistema de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica sobre los resultados alcanzados por las contrapartes de liberación no controlada o no sostenida. En una realización, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un compuesto de la invención para tratar o prevenir la afección (o un síntoma de éste) en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad extendida del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida, y mayor cumplimiento. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente el tiempo de comienzo de la acción u otras características como los niveles de la Composición de la invención en sangre, y por ende reducir la ocurrencia de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar de forma inmediata, inicialmente, una cantidad de un compuesto de la invención que produce inmediatamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado y libera gradual y continuamente otras cantidades del compuesto de la invención para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico sobre un período extendido de tiempo. Para mantener un nivel constante del compuesto de la invención en el cuerpo, el compuesto de la invención puede ser liberado de la forma de dosificación a un intervalo que reemplazará la cantidad de Compuesto de la invención metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede verse estimulada por varias condiciones que incluyen, a modo no taxativo, cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

Los medios de liberación controlada y la liberación sostenida para el uso de acuerdo con la invención pueden seleccionarse de aquellos conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen, entre otros, aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos con 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 a la presente a modo de referencia. Dichas formas de dosificación se pueden usar para permitir la liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de capas múltiples, micropartículas, multipartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para dar el perfil de liberación deseado en varias proporciones. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida conocidas en la técnica, que incluyen aquellas descritas en la presente, pueden seleccionarse inmediatamente para uso con los ingredientes activos de la invención en virtud de la presente divulgación. Véase también Goodson, "Dental Applications" (páginas 115-138) en *Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation*, editores R. S. Langer y D. L. Wise, CRC Press (1984). Otros sistemas de liberación controlada o sostenida que se discuten en la revisión de Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990) pueden seleccionarse para uso de acuerdo con la presente invención. En una realización se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88: 507 (1980); y Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321: 574 (1989)). En otra realización, se pueden usar los materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (editores Langer y Wise, 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (editores Smolen y Ball, 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61 (1983); Levy et al., *Science* 228: 190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25: 351 (1989); y Howard et al., *J. Neurosurg.* 71: 105 (1989)). En otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada o sostenida cerca de una diana de un compuesto de la invención, por ejemplo, en la columna espinal, cerebro o tracto gastrointestinal requiriendo así únicamente una fracción de la dosis sistémica.

Cuando está en forma de comprimido o píldora, una composición farmacéutica de la invención puede revestirse para demorar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando así una acción sostenida en un período extendido de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto conductor osmóticamente activo también son adecuadas para las composiciones administradas por vía oral. En estas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula posee un compuesto conductor que se hincha para desplazar el agente o la composición de agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden generar un perfil de administración de orden cero en oposición a los perfiles adulterados de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retraso como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándar como manitol, lactosa, almidón, estearato de

magnesio, sacarina de sodio, celulosa, y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes tienen un grado farmacéutico.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas de dosificación por unidad única adecuadas para la administración oral, como por ejemplo, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos encapsulados, que se adaptan para la liberación controlada o sostenida.

10 La cantidad del compuesto de la invención que es efectiva para el tratamiento o la prevención de una afección se puede determinar mediante técnicas clínicas estándar. Asimismo, los ensayos *in vitro* y/o *in vivo* pueden emplearse opcionalmente para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se empleará dependerá de, por ejemplo, la vía de administración y el grado de la afección que se tratará y puede decidirse de acuerdo con la opinión del médico y/o las circunstancias de cada paciente. Las variaciones en la dosificación pueden producirse en función de los factores típicos como el peso, la edad, el género y la condición física (por ejemplo, la función hepática y renal) del paciente en tratamiento, la afección que se tratará, la gravedad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de cualquier efecto secundario dañino y el compuesto particular usado, entre otras cosas.

20 Las cantidades de dosificación efectivas adecuadas pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 3000 mg/kg de peso corporal del paciente por día, aunque suelen oscilar entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal del paciente por día o entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y 1000 mg/kg de peso corporal del paciente por día. En una realización, la cantidad de dosificación efectiva es de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día o menos. En otra realización, la cantidad de dosificación efectiva oscila entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día de un compuesto de la invención. En otra realización, aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal y 50 mg/kg de peso corporal del paciente por día; y en otra realización, entre aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día.

30 La administración puede ser una dosis única o una dosis dividida. En una realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 24 horas hasta disminuir la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 12 horas hasta disminuir la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 8 horas hasta disminuir la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 6 horas hasta disminuir la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 4 horas hasta disminuir la afección. Las cantidades de dosificación efectivas se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de la invención, las cantidades de dosificación efectivas corresponderán a la cantidad total administrada.

40 En los casos en que una célula capaz de expresar los receptores opioides  $\mu$  entra en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides  $\mu$  en una célula puede oscilar por lo general entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-4}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-5}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-6}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-9}$  mol/l de una solución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención puede oscilar entre aproximadamente 0,01  $\mu$ l y aproximadamente 1 ml. En otra realización, el volumen de la solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200  $\mu$ l.

50 En los casos en que una célula capaz de expresar los receptores opioides  $\delta$  entra en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides  $\delta$  en una célula puede oscilar por lo general entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-4}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-5}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-6}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-9}$  mol/l de una solución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención puede oscilar entre aproximadamente 0,01  $\mu$ l y aproximadamente 1 ml. En otra realización, el volumen de la solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200  $\mu$ l.

60 En los casos en que una célula capaz de expresar los receptores opioides  $\kappa$  entra en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides  $\kappa$  en una célula puede oscilar por lo general entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-4}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-5}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-6}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-9}$  mol/l de una solución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de la solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención puede oscilar entre aproximadamente

0,01 µl y aproximadamente 1 ml. En otra realización, el volumen de la solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200 µl.

En los casos en que una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 entra en contacto con un compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función del receptor ORL-1 en una célula puede oscilar por lo general entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-4}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-5}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-6}$  mol/l, o entre aproximadamente  $10^{-12}$  mol/l y aproximadamente  $10^{-9}$  mol/l de una solución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de la solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención puede oscilar entre aproximadamente 0,01 µl y aproximadamente 1 ml. En otra realización, el volumen de la solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200 µl.

Los compuestos de la invención pueden someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes del uso en seres humanos. Los sistemas de modelo animal pueden usarse para mostrar seguridad y eficacia. Se espera que ciertos compuestos de la invención muestren una ED<sub>50</sub> para tratar el dolor inflamatorio que oscila entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg. Se espera que ciertos compuestos de la invención produzcan analgesia y/o anti-hiperalgesia significativa en dosis que no inducen la depresión respiratoria. Por el contrario, la tensión del oxígeno, la saturación del oxígeno y el pH disminuyen significativamente mientras que el dióxido de carbono aumenta significativamente en muestras sanguíneas tomadas de ratas que recibieron dosis efectivas de opioides convencionales como morfina.

De acuerdo con la presente invención, los procedimientos para tratar o prevenir una afección en un animal que lo necesita pueden comprender la administración conjunta al paciente de una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico además de un compuesto de la presente invención (es decir, un primer agente terapéutico). Una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico puede ser conocida o determinable por un médico sobre la base de esta divulgación y estudios clínicos publicados. En una realización de la invención, en el cual se administra un segundo agente terapéutico a un paciente para el tratamiento de una afección (por ejemplo, dolor), la cantidad efectiva mínima del compuesto de la invención (es decir, el primer agente terapéutico) será menor a la cantidad efectiva mínima que sería administrada en las circunstancias en el cual no se administra un segundo agente terapéutico. En la presente realización, el compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico actúan en forma adicional o sinérgica para tratar o prevenir una afección. Alternativamente, el segundo agente terapéutico puede usarse para tratar o prevenir una afección que es diferente de la afección por el cual se administra el primer agente terapéutico, y dicha afección puede ser o no una afección tal como se ha definido en lo que antecede. En una realización, un compuesto de la invención se administra concurrentemente con un segundo agente terapéutico como una composición única que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y una segunda composición que comprende una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico se administran concurrentemente. En otra realización, se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la invención antes o después de la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En la presente realización, el compuesto de la invención se administra mientras el segundo agente terapéutico produce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la invención produce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una afección.

El segundo agente terapéutico puede ser, por ejemplo, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente antimigraña, un inhibidor de la Cox-1A, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un antiemético, un bloqueador β-adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador del canal de Ca<sup>2+</sup>, un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir UI, un agente para tratar o prevenir la ansiedad, un agente para tratar o prevenir una afección de la memoria, un agente para tratar o prevenir la obesidad, un agente para tratar o prevenir el estreñimiento, un agente para tratar o prevenir la tos, un agente para tratar o prevenir diarrea, un agente para tratar o prevenir la presión alta, un agente para tratar o prevenir la epilepsia, un agente para tratar o prevenir la anorexia/caquexia, un agente para tratar o prevenir la toxicomanía, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir EII, un agente para tratar o prevenir SII, un agente para tratar o prevenir una afección adictivo, un agente para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson o el parkinsonismo, un agente para tratar o prevenir un ACV, un agente para tratar o prevenir una convulsión, un agente para tratar o prevenir una afección prurítico, un agente para tratar o prevenir la psicosis, un agente para tratar o prevenir la enfermedad de Huntington, un agente para tratar o prevenir ELA, un agente para tratar o prevenir una afección cognitivo, un agente para tratar o prevenir migrañas, un agente para tratar, prevenir o inhibir el vómito, un agente para tratar o prevenir la disquinesia, un agente para tratar o prevenir la depresión o cualquier mezcla de los mismos.

Una composición de la invención se prepara mediante un procedimiento que comprende mezclar un compuesto de la invención con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede lograr usando procedimientos conocidos para mezclar un compuesto (o derivado) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto de la invención está presente en la composición en una cantidad efectiva.

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

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Modificaciones y adaptaciones adecuadas de la diversidad de condiciones y parámetros que se encuentran normalmente en la terapia clínica y que son obvios para los expertos en la materia a la vista de la presente divulgación se encuentran dentro del espíritu y el alcance de la invención.

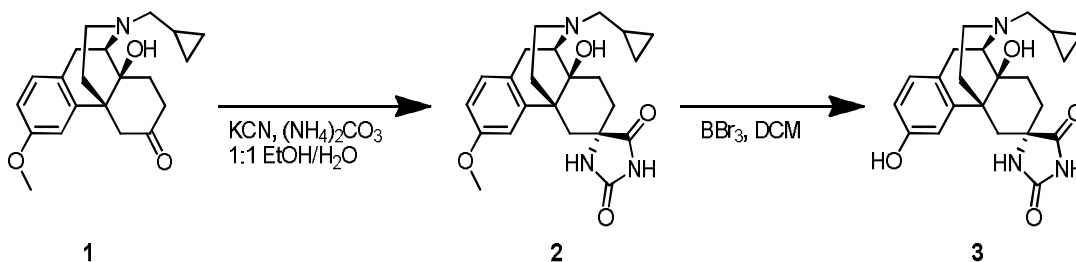
### Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas:

|                   |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|
| CAN               | acetonitrilo                          |
| AcOH              | ácido acético                         |
| ac.               | acuoso                                |
| °C                | grados Celsius                        |
| conc.             | concentrado                           |
| DCM               | diclorometano                         |
| DIPEA             | diisopropiletilamina                  |
| DMF               | dimetilformamida                      |
| DMSO              | dimetilsulfóxido                      |
| Et <sub>2</sub> O | éter dietílico                        |
| EtOAc             | acetato de etilo                      |
| EtOH              | etanol                                |
| H                 | hora u horas                          |
| HPLC              | cromatografía líquida de alta presión |
| LAH               | hidruro de litio y aluminio           |
| MeOH              | metanol                               |
| min               | minuto o minutos                      |
| psi               | libras por pulgada cuadrada           |
| TA                | temperatura ambiente                  |
| sat.              | saturado                              |
| TEA               | triethylamina                         |
| Tf                | trifluorometanosulfonilo              |
| THF               | tetrahidrofurano.                     |

### Ejemplo 1

**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (2)**  
**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3,8a-dihidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (3)**



(a) A una mezcla del compuesto **1** (2,820 g, 8,26 mmol, 1 equiv.) en EtOH (28 ml) y agua (28 ml) se añadió KCN (0,819 g, 12,58 mmol, 1,5 equiv.) y (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,563 g, 57,9 mmol, 7 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre 150 ml de DCM y 150 ml de agua. Los materiales orgánicos se aislaron y se lavaron una vez con 50 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un 0-70 % de acetona en Hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título **2** como un sólido de color crema (2,524 g, 6,13 mmol, 74 % de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.62 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H, solapamiento con pico de DMSO), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.98-1.74 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.89-0.77 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 2H),

0.15-0.04 (m, 2H). LC/MS,  $m/z$  = 412  $[M + H]^+$  (Calc: 411).

(b) Una mezcla del compuesto **2** (2,524 g, 6,13 mmol, 1 equiv.) en DCM (100 ml) se enfrió en un baño de hielo con sal. Se añadió  $BBr_3$  puro (1,80 ml, 18,7 mmol, 3 equiv.). Después de 1 hora, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y se aclararon con DCM. Los sólidos a continuación se suspendieron en ~ 200 ml de MeOH y se trataron con 25 ml de  $NH_4OH$  concentrado. La mezcla a continuación se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un 0-25 % de ( $NH_4OH$  al 10 % en MeOH) en DCM. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el sólido resultante se trituró con ~ 2 ml de MeOH, se retiró por filtración y se aclaró una vez con 2 ml de MeOH. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título **3** como un polvo de color crema (1,640 g, 4,13 mmol, 67 % de rendimiento).

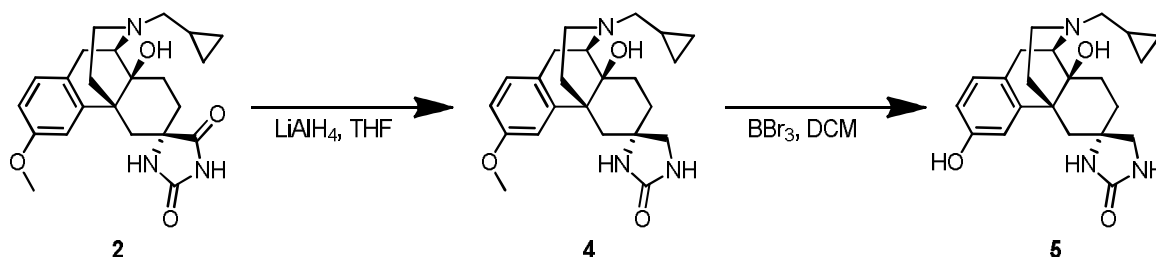
$^1H$  NMR  $\delta_H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 10.65 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (dd,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.93 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 2.87 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H, solapamiento con pico de DMSO), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 2H), 0.14-0.04 (m, 2H). LC/MS,  $m/z$  = 398  $[M + H]^+$  (Calc: 397).

(c) El compuesto de partida **1** se puede preparar tal como se describe en, por ejemplo, Hupp C. D., *et al.*, *Tetrahedron Letters* 51: 2359-2361 (2010).

## Ejemplo 2

**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano) fenantreno-6,4'-imidazolidin]-2'-ona (4)**

**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3,8a-dihidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano) fenantreno-6,4'-imidazolidin]-2'-ona (5)**



(a) A una mezcla del compuesto **2** que se prepara en el Ejemplo 1 (1,645 g, 4,00 mmol, 1 equiv.) en THF (40 ml) se añadió  $LiAlH_4$  1 M en una solución de THF (12,0 ml, 12,0 mmol, 3 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con 25 ml de una solución de ácido cítrico al 10 %. La mezcla se repartió a continuación entre 100 ml de DCM, 50 ml de agua y ~ 15 ml de  $NH_4OH$  concentrado. La capa orgánica se aisló y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . Los extractos orgánicos se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título **4** como una espuma vítrea de color blanquecino (1,666 g, 105 % de rendimiento) y se usó en la etapa posterior y en adelante tal cual.

$^1H$  NMR  $\delta_H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 7.04 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J$  = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.04 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H, solapamiento con pico de DMSO), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.67 (dt,  $J$  = 13.6, 2.6 Hz, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.01 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 0.88-0.76 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 2H), 0.15-0.03 (m, 2H). LC/MS,  $m/z$  = 398  $[M + H]^+$  (Calc: 397).

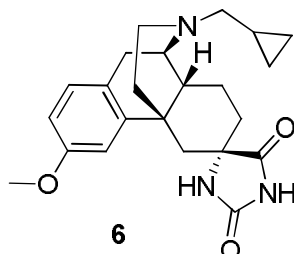
(b) Una mezcla del compuesto **4** (4,00 mmol, 1 equiv.) en DCM (50 ml) se enfrió en un baño de hielo con sal. Se añadió  $BBr_3$  puro (1,2 ml, 12,5 mmol, 3 equiv.). Después de 10 minutos el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una mezcla de 50 ml de MeOH y 5 ml de  $NH_4OH$  concentrado a continuación se evaporó al vacío. MeOH se añadió y la mezcla se evaporó de nuevo al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un 0-25 % de ( $NH_4OH$  al 10 % en MeOH) en DCM. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el sólido resultante se trituró con 10 ml de  $Et_2O$ , se retiró por filtración y se aclaró una vez con ~ 5 ml de  $Et_2O$ . El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título **5** en forma de un polvo de color blanco (0,807 g, 2,10 mmol, 53 % de rendimiento).

$^1H$  NMR  $\delta_H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 9.11 (s, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.11 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.05 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H, solapamiento con pico de DMSO), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H),

1.97-1.78 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 0.95 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 0.87-0.75 (m, 1H), 0.50-0.39 (m, 2H), 0.14-0.03 (m, 2H). LC/MS,  $m/z = 384$   $[M + H]^+$  (Calc: 383).

### Ejemplo 3

**(4bS,4'S,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (6)**



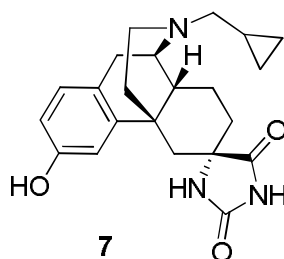
El compuesto del título **6** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 a partir de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (n.º de CAS 71968-38-2) en lugar de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (el compuesto **1**). La purificación sobre gel de sílice con un 0-25 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto **6** en forma de un polvo blanquecino.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.66 (s, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02 (br s, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.70-1.51 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 3H), 1.25 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 0.84-0.72 (m, 1H), 0.48-0.38 (m, 2H), 0.12-0.00 (m, 2H). LC/MS,  $m/z = 396$   $[M + H]^+$  (Calc: 395).

El compuesto de partida, (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona, se puede preparar tal como se describe en, por ejemplo, Ida Y., *et al.*, *Bioorganic & Medical Chemistry* 20: 949-961 (2012).

### Ejemplo 4

**(4bS,4'S,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (7)**

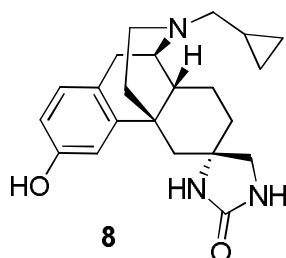


El compuesto **7** se preparó de una forma similar a la que se ha descrito para preparar el compuesto **3** en el Ejemplo 1 partiendo del compuesto **6** en lugar del compuesto **2**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-25 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **7** como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.69 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.78 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 2.59-2.46 (m, 2H, solapamiento con pico de DMSO), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.67 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 1.62-1.36 (m, 4H), 1.21 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 0.83-0.71 (m, 1H), 0.47-0.37 (m, 2H), 0.13-0.02 (m, 2H). LC/MS,  $m/z = 382$   $[M + H]^+$  (Calc: 381).

### Ejemplo 5

**(4bS,4'S,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidin]-2'-ona (8)**

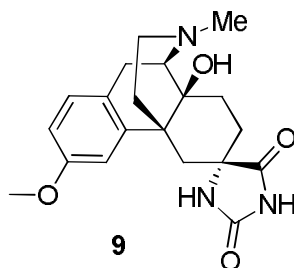


El compuesto **8** se preparó de una forma similar a la que se ha descrito para preparar el compuesto **4** en el Ejemplo 2 partiendo del compuesto **7** en lugar del compuesto **2**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-25 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **8** en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.06 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.77 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 3H, solapamiento con pico de DMSO), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.60-1.29 (m, 5H), 1.24 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 0.83-0.70 (m, 1H), 0.47-0.36 (m, 2H), 0.13- -0.03 (m, 2H). LC/MS, *m/z* = 368 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 367).

#### Ejemplo 6

**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (9)**



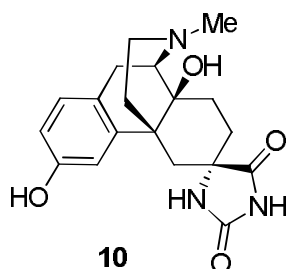
El compuesto del título **9** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 a partir de (4bR,8aS,9R)-11-metil-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (n.º de CAS 3442-60-2) en lugar de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (el compuesto **1**). La purificación sobre gel de sílice con un 0-25 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto **9** en forma de un polvo blanquecino.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.61 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 18.0, 5.5 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 6H), 2.15 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 1.85 (dt, J = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 1.79 (dt, J = 13.8, 3.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 12.1 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 372.1 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 371.4).

El compuesto de partida, (4bR,8aS,9R)-11-metil-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona, se puede preparar tal como se describe en, por ejemplo, Nagase, H., *et al.*, *Bioorganic & Medical Chemistry Letters* 20: 6302-6305 (2010).

#### Ejemplo 7

**(4bR,4'S,8aS,9R)-3,8a-dihidroxi-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (10)**

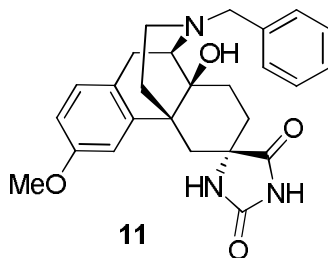
**10**

El compuesto **10** se preparó de una forma similar a la que se ha descrito para preparar el compuesto **3** en el Ejemplo 1 partiendo del compuesto **9** en lugar del compuesto **2**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-25 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **10** como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.00 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 17.8, 5.5 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.30-2.23 (m, 5H), 2.16 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.33 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 11.9 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 358.2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 357.4).

### Ejemplo 8

**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-bencil-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (11)**

**11**

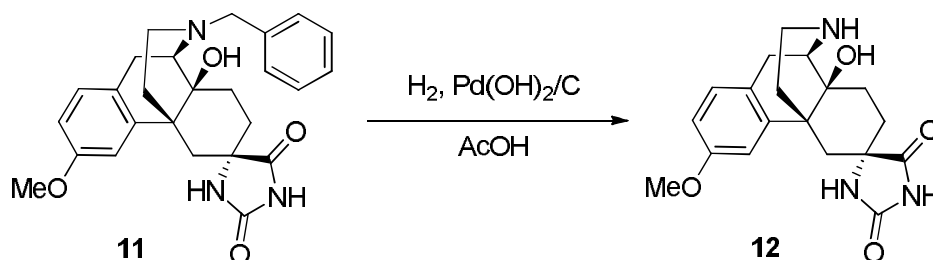
El compuesto del título **11** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 a partir de (4bR,8aS,9R)-11-bencil-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (n.º de CAS [1256921-79-5]) en lugar de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (el compuesto **1**). La purificación sobre gel de sílice con un 0-75 % de acetona / hexanos dio el compuesto **11** como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.61 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 3H), 2.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 2H), 1.01-0.91 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 448 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 447).

El compuesto de partida, (4bR,8aS,9R)-11-bencil-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona, se puede preparar tal como se describe en, por ejemplo, Nagase, H., *et al.*, *Bioorganic & Medical Chemistry Letters* 20: 6302-6305 (2010).

### Ejemplo 9

**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (12)**

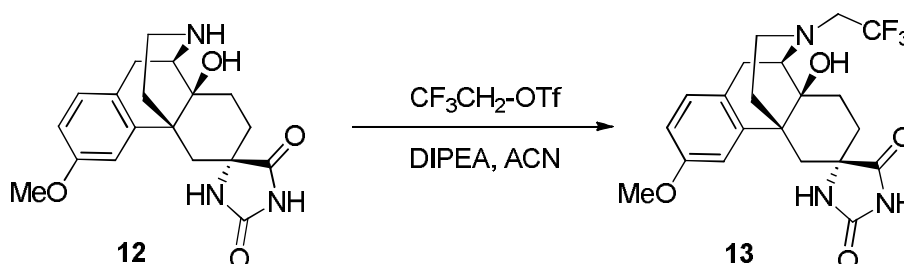


Una mezcla del compuesto **11** (11,516 g, 25,7 mmol, 1 equiv.) en AcOH (115 ml) en un matraz de hidrogenación de Parr con Pd(OH)<sub>2</sub> (1,140 g) se hidrogenó a 50 psi (344,7 kPa) de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró, se trató con 10 ml de NH<sub>4</sub>OH conc., agua, MeOH y DCM y se concentró de nuevo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un 0-50 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con MeOH para dar el compuesto del título **12** en forma de un polvo de color blanco (8,359 g, 23,39 mmol, 91 % de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.49 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 17.6, 5.7 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.34-2.11 (m, 4H), 1.88 (dt, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 1.73 (dt, J = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.20 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 0.79 (d, J = 11.4 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 358 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 357).

#### Ejemplo 10

**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-11-(2,2,2-trifluoroetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (13)**



A una mezcla del compuesto **12** (0,251 g, 0,702 mmol, 1 equiv.) en ACN (10 ml) en un tubo de reacción a presión se añadió DIPEA (0,37 ml, 2,12 mmol, 3 equiv.) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (0,20 ml, 1,39 mmol, 2 equiv.). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 2 M (2 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un 0-50 % de acetona / hexanos para dar el compuesto del título **13** como un polvo de color crema (0,214 g, 0,487 mmol, 69 % de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.62 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.47-3.33 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.98 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H, solapamiento parcial con DMSO), 2.32-2.19 (m, 3H), 2.15 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.99 (dt, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 1.78 (dt, J = 13.9, 3.1 Hz, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.22 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 12.3 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 440 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 439).

#### Ejemplo 11

**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-(2-fluoroetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (14)**

**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-etil-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (15)**

**(4bR,4'S,8aS,9R)-1',11-dietil-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (16)**

**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-11-(3,3,3-trifluoropropil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (17)**

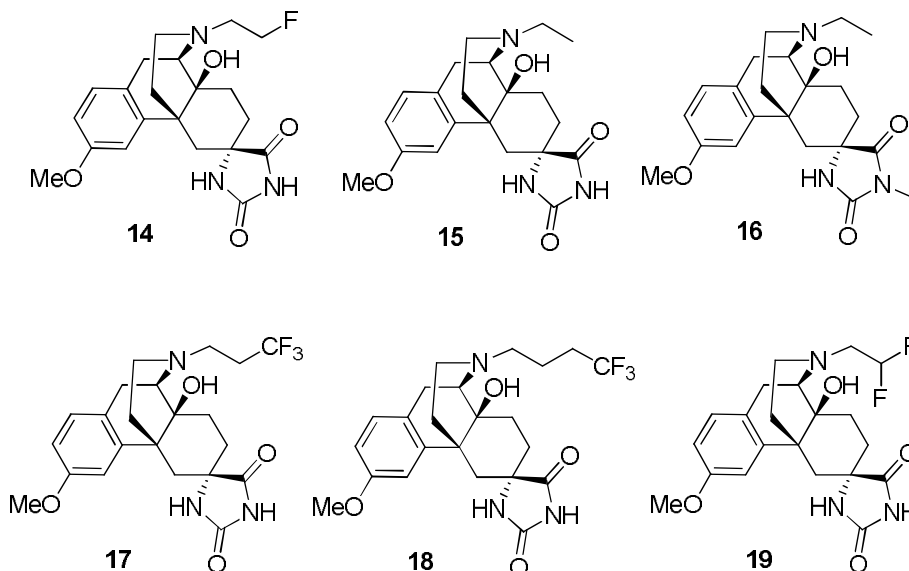
**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-11-(4,4,4-trifluorobutil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (18)**

**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-(2,2-difluoroetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)**

**fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (19)**

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a la preparación del compuesto **13** en el Ejemplo 10 a partir del compuesto **12**.

5



El compuesto **14** se preparó a partir del compuesto **12** (que se prepara en el Ejemplo 9). La purificación sobre gel de sílice con un 0-60 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **14** como un polvo de color crema.

10

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.61 (s, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.58 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.46 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.88-2.60 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.15 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.78 (dt,  $J$  = 13.6, 3.1 Hz, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.23 (d,  $J$  = 12.8, 1H), 1.00-0.90 (m, 1H). LC/MS,  $m/z$  = 404  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 403).

15

El compuesto **15** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-100 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **15** como un polvo de color castaño pálido.

20

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.61 (s, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 3H, solapamiento parcial con DMSO), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.15 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 1.96-1.73 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.23 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 1.01 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H). LC/MS,  $m/z$  = 386  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 385).

25

El compuesto **16** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-80 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **16** en forma de un sólido de color castaño pálido.

30

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.04 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 3H), 2.30 (dt,  $J$  = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.19 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 1.07 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.02 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H). LC/MS,  $m/z$  = 414  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 413).

35

El compuesto **17** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-55 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **17** como un polvo de color castaño muy pálido.

40

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.61 (s, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 3H), 2.64-2.39 (m, 4H, solapamiento parcial con DMSO), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.14 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.78 (dt,  $J$  = 13.9, 3.1 Hz, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.23 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 0.99-0.93 (m, 1H). LC/MS,  $m/z$  = 454  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 453).

El compuesto **18** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-75 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **18** como un polvo de color crema.

45

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.61 (s, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.98 (d,  $J$  = 17.8, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H),

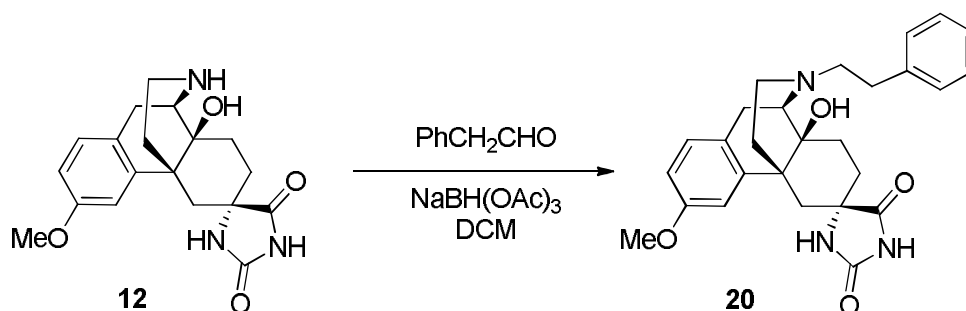
solapamiento parcial con DMSO), 2.40-2.21 (m, 5H), 2.16 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 1.96 (dt,  $J = 12.5, 4.4$  Hz, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 0.95 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H). LC/MS,  $m/z = 468$   $[M + H]^+$  (Calc: 467).

- 5 El compuesto **19** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-60 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **19** en forma de un polvo blanquecino.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.62 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (tt,  $J = 56.1, 4.2$  Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.45 (dd,  $J = 11.2, 3.7$  Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.15 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 2.12-1.03 (m, 1H), 1.95 (dt,  $J = 12.5, 4.6$  Hz, 1H), 1.77 (dt,  $J = 13.6, 3.1$  Hz, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 0.93 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H). LC/MS,  $m/z = 422$   $[M + H]^+$  (Calc: 421).

### Ejemplo 12

**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-11-fenetil-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (20)**



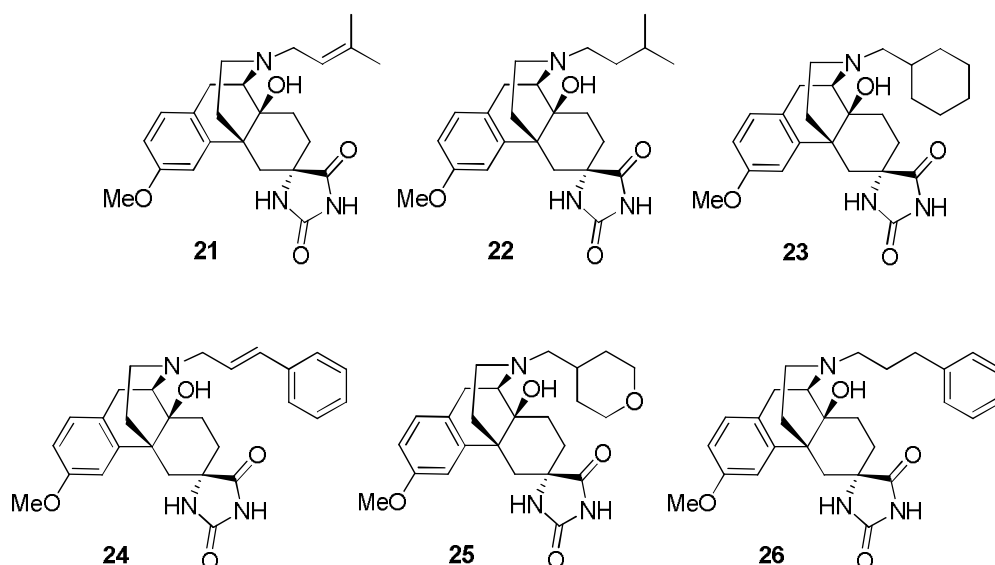
A una mezcla del compuesto **12** (0,250 g, 0,699 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió fenilacetaldehído (0,106 ml, 0,906 mmol, 1,3 equiv.) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,225 g, 1,062 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. 2 M (2 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un 0-66 % de acetona / hexanos para dar el compuesto del título **20** como un polvo de color crema (0,201 g, 0,435 mmol, 62 % de rendimiento).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.60 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.01 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 2.78-2.62 (m, 6H), 2.54-2.47 (m, 1H, solapamiento parcial con DMSO), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 3H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.20 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 0.95 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H). LC/MS,  $m/z = 462$   $[M + H]^+$  (Calc: 461).

### Ejemplo 13

**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-11-(3-metilbut-2-en-1-il)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (21)**  
**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-11-isopentil-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (22)**  
**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-(ciclohexilmetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (23)**  
**(4bR,4'S,8aS,9R)-11-cinnamil-8a-hidroxi-3-metoxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (24)**  
**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-11-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (25)**  
**(4bR,4'S,8aS,9R)-8a-hidroxi-3-metoxi-11-(3-fenilpropil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (26)**

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a la preparación del compuesto **20** en el Ejemplo 12 a partir del compuesto **12**.



El compuesto **21** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-65 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **21** como un polvo de color crema.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.61 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.4$ , 2.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.18 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10-2.97 (m, 3H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.15 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 1.94-1.72 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 0.99-0.92 (m, 1H). LC/MS,  $m/z = 426$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 425).

El compuesto **22** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-70 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **22** como un polvo de color crema.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.60 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.4$ , 2.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.49-2.33 (m, 3H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.15 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.60 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.40-1.18 (m, 4H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.88 (dd,  $J = 6.6$ , 4.0 Hz, 6H). LC/MS,  $m/z = 428$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 427).

El compuesto **23** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-50 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **23** como un polvo de color crema.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.61 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.4$ , 2.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 18.0$ , 5.7 Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 2.36-2.11 (m, 6H), 1.97-1.72 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.27-1.07 (m, 4H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.91-0.77 (m, 2H). LC/MS,  $m/z = 454$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 453).

El compuesto **24** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-65 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **24** como un polvo de color crema.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.61 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.4$ , 2.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.30 (dt,  $J = 15.8$ , 6.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.35-3.26 (m, 1H, solapamiento parcial con agua), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.08 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.17 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.79 (dt,  $J = 13.9$ , 3.1 Hz, 1H), 1.38-1.29 (m, 1H), 1.23 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H). LC/MS,  $m/z = 474$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 473).

El compuesto **25** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-70 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **25** como un polvo de color crema.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.61 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.4$ , 2.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.00 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 18.0$ , 5.5 Hz, 1H), 2.65 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 2.39-2.20 (m, 5H), 2.15 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.55 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.23 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.19-1.04 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 1H). LC/MS,  $m/z = 456$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 455).

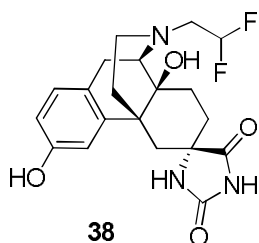
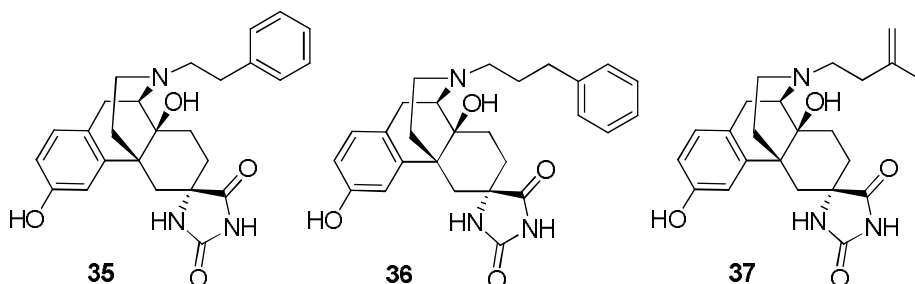
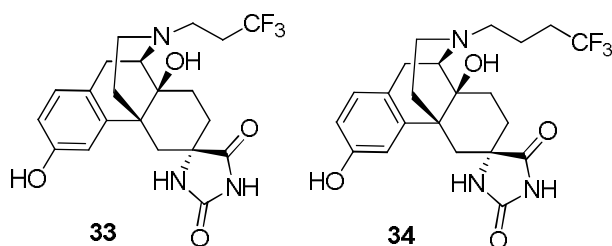
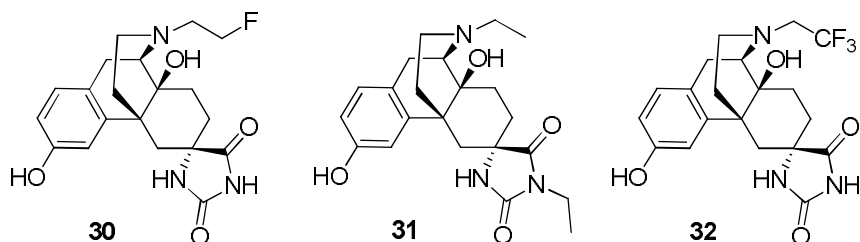
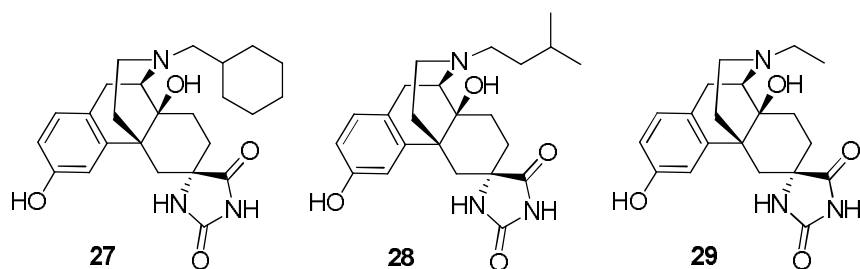
El compuesto **26** se preparó a partir del compuesto **12**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-55 % de

acetona / hexanos dio el compuesto del título **26** como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.61 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.75-7.65 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.16 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.98-1.65 (m, 5H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.23 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 11.9 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 476 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 475).

#### Ejemplo 14

- 10 (4bR,4'S,8aS,9R)-11-(ciclohexilmetil)-3,8a-dihidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (27)
- (4bR,4'S,8aS,9R)-3,8a-dihidroxi-11-isopentil-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (28)
- 15 (4bR,4'S,8aS,9R)-11-etil-3,8a-dihidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (29)
- (4bR,4'S,8aS,9R)-11-(2-fluoroetil)-3,8a-dihidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (30)
- (4bR,4'S,8aS,9R)-1',11-dietil-3,8a-dihidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (31)
- 20 (4bR,4'S,8aS,9R)-3,8a-dihidroxi-11-(2,2,2-trifluoroetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (32)
- (4bR,4'S,8aS,9R)-3,8a-dihidroxi-11-(3,3,3-trifluoropropil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (33)
- (4bR,4'S,8aS,9R)-3,8a-dihidroxi-11-(4,4,4-trifluorobutil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (34)
- 25 (4bR,4'S,8aS,9R)-3,8a-dihidroxi-11-fenetil-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (35)
- (4bR,4'S,8aS,9R)-3,8a-dihidroxi-11-(3-fenilpropil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (36)
- 30 (4bR,4'S,8aS,9R)-3,8a-dihidroxi-11-(3-metilbut-3-en-1-il)-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (37)
- (4bR,4'S,8aS,9R)-11-(2,2-difluoroetil)-3,8a-dihidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (38)
- 35 Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a la preparación del compuesto **3** en el Ejemplo 1 a partir del compuesto **2**.



- 5 (a) El compuesto **27** se preparó a partir del compuesto **11**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-12 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **27** como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 17.8, 5.5 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.35-2.13 (m, 5H), 2.06 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.96-1.73 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 4H), 1.51-1.28 (m, 2H), 1.28-1.09 (m, 4H), 0.94-0.77 (m, 3H). LC/MS, *m/z* = 440 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 439).

- (b) El compuesto **28** se preparó a partir del compuesto **22**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-13 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **28** como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 3H), 2.25 (dt, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.59 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.39-1.19 (m, 4H), 0.94-0.84 (m, 7H). LC/MS, *m/z* = 414 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 413).

5 (c) El compuesto **29** se preparó a partir del compuesto **15**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-16 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **29** como un polvo de color crema.

10 <sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.61-6.54 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.94 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 3H), 2.26 (dt, J = 13.4, 3.5 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 372 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 371).

15 (d) El compuesto **30** se preparó a partir del compuesto **14**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-13 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **30** como un polvo de color crema.

20 <sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.62-6.56 (m, 2H), 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.87-2.59 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.81 (dt, J = 13.6, 2.9 Hz, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.24 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 390 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 389).

25 (e) El compuesto **31** se preparó a partir del compuesto **16**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-14 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **31** como un polvo de color crema.

30 <sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.02 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 3H), 2.30 (dt, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.96-1.79 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 400 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 399).

35 (f) El compuesto **32** se preparó a partir del compuesto **13**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-15 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con MeOH dio el compuesto del título **32** como un polvo de color crema.

40 <sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.65 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.93 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H, solapamiento parcial con DMSO), 2.31-2.13 (m, 3H), 2.05 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 13.9, 3.1 Hz, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.23 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 426 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 425).

(g) El compuesto **33** se preparó a partir del compuesto **17**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-14 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **33** como un polvo de color crema.

45 <sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.76-1.64 (m, 3H), 2.63-2.39 (m, 4H, solapamiento parcial con DMSO), 2.26 (dt, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 440 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 439).

50 (h) El compuesto **34** se preparó a partir del compuesto **18**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-16 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **34** como un polvo de color crema.

55 <sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61-6.55 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 2.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.54-2.21 (m, 6H, solapamiento parcial con DMSO), 2.18 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.23 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 12.1 Hz, 1H). LC/MS, *m/z* = 454 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 453).

60 (i) El compuesto **35** se preparó a partir del compuesto **20**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-11 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **35** como un polvo de color crema.

65 <sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.63 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.96 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.77-2.61 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 1H, solapamiento parcial con DMSO), 2.20 (dt, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.96-1.73 (m, 3H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 0.91 (d, J =

11.4 Hz, 1H). LC/MS,  $m/z$  = 448  $[M + H]^+$  (Calc: 447).

(j) El compuesto **36** se preparó a partir del compuesto **26**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-11 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **36** como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.27 (dt, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.98-1.64 (m, 5H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H). LC/MS,  $m/z$  = 462  $[M + H]^+$  (Calc: 461).

(k) El compuesto **37** se preparó a partir del compuesto **21**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-17 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **37** como un polvo de color crema. <sup>1</sup>H NMR mostró que el doble enlace había migrado.

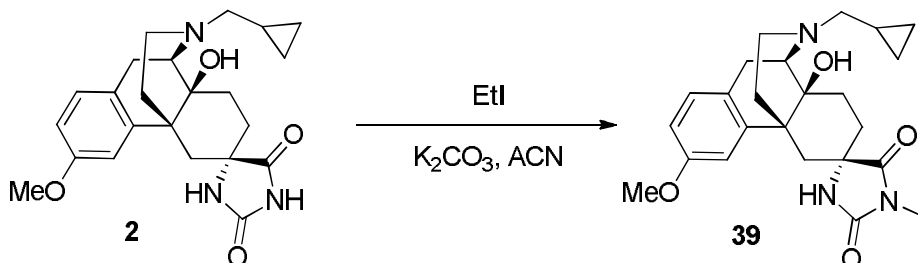
<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.63 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.61-2.43 (m, 2H, solapamiento parcial con DMSO), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.24 (dt, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 2.19-2.01 (m, 4H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.93-0.88 (m, 1H). LC/MS,  $m/z$  = 412  $[M + H]^+$  (Calc: 411).

(l) El compuesto **38** se preparó a partir del compuesto **19**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-14 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **38** como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.64 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.62-6.56 (m, 2H), 6.11 (tt, *J* = 56.1, 4.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.99-2.84 (m, 2H), 2.81-2.66 (m, 3H), 2.44 (dd, *J* = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.94 (dt, *J* = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 13.4, 2.9 Hz, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LC/MS,  $m/z$  = 408  $[M + H]^+$  (Calc: 407).

### Ejemplo 15

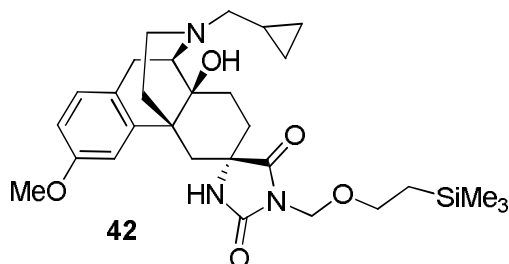
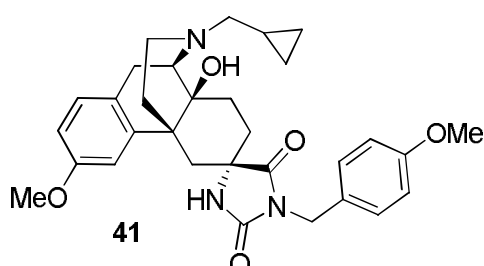
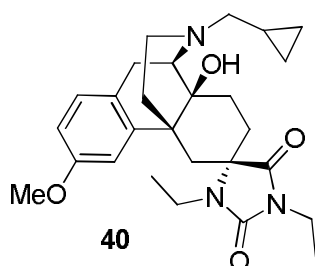
**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-1-etil-8a'-hidroxi-3'-metoxi-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)-fenantreno]-2,5-diona (39)**



A una solución del compuesto **2** (0,164 g, 0,40 mmol) en ACN (10 ml) en un tubo de reacción a presión se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,169 g, 1,22 mmol) y yoduro de etilo (0,19 ml, 2,36 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título **39**. LC/MS,  $m/z$  = 440,2  $[M + H]^+$  (Calc: 439,6).

### Ejemplo 16

**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-1,3-dietil-8a'-hidroxi-3'-metoxi-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)-fenantreno]-2,5-diona (40)**  
**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)-fenantreno]-2,5-diona (41)**  
**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)-fenantreno]-2,5-diona (42)**



Los compuestos del título **40**, **41** y **42** se prepararon de una forma similar a la preparación del compuesto **39** en el Ejemplo 15 a partir del compuesto **2**.

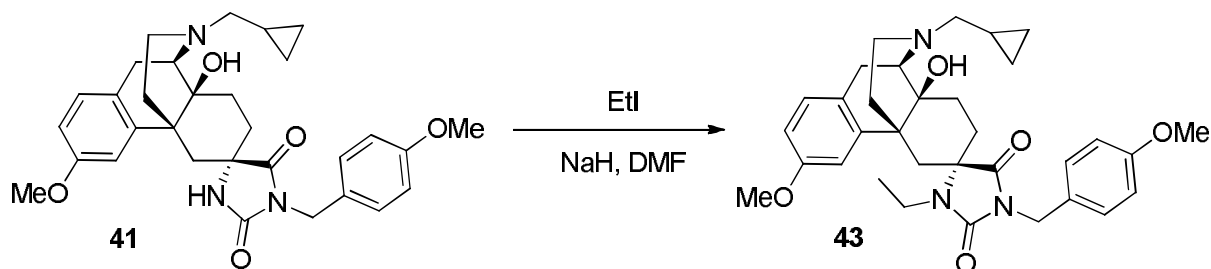
5 El compuesto **40** se preparó a partir del compuesto **2**. La filtración de la mezcla de reacción y la concentración del filtrado dio el compuesto del título **40** como un polvo de color crema. LC/MS,  $m/z = 468,4$   $[M + H]^+$  (Calc: 467,6).

10 El compuesto **41** se preparó a partir del compuesto **2**. La dilución de la mezcla de reacción con agua seguido de filtración dio el compuesto del título **41** en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS,  $m/z = 532,4$   $[M + H]^+$  (Calc: 531,6).

15 El compuesto **42** se preparó a partir del compuesto **2** de acuerdo con el procedimiento que se describe para preparar el compuesto **39** en el Ejemplo 15 usando  $ClCH_2-O-CH_2CH_2SiMe_3$  (Sigma-Aldrich) en lugar de yoduro de etilo. La dilución de la mezcla de reacción con agua seguido de un tratamiento con  $Et_2O$  / hexanos dio el compuesto del título **42** en forma de un aceite. LC/MS,  $m/z = 542,3$   $[M + H]^+$  (Calc: 541,7).

#### Ejemplo 17

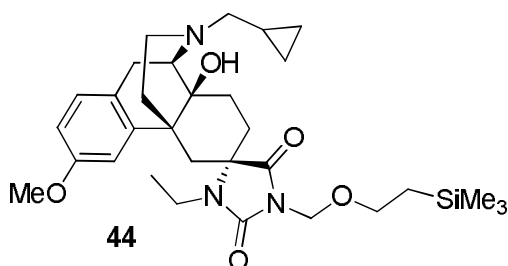
20 **(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-3-etil-8a'-hidroxi-3'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (43)**



25 A una solución del compuesto **41** (1,012 g, 1,90 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaH (60 %, 0,122 g, 3,05 mmol) a TA. Después de agitar durante 5 min, se añadió yoduro de etilo (0,17 ml, 2,12 mmol). Después de agitar a TA durante 2 h más, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La filtración dio el compuesto del título **43** como un polvo de color crema. LC/MS,  $m/z = 560,4$   $[M + H]^+$  (Calc: 559,7).

#### 30 Ejemplo 18

**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-3-etil-8a'-hidroxi-3'-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (44)**



El compuesto del título **44** se preparó de una forma similar a la preparación del compuesto **43** en el Ejemplo 17 a partir del compuesto **41**. El compuesto **44** se preparó a partir del compuesto **42**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-50 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **44** en forma de una espuma de color blanco.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.09 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 2H, solapamiento con DMSO), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 3H), 1.99 (dt,  $J$  = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.85 (dt,  $J$  = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 1.71 (dt,  $J$  = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.66-1.48 (m, 3H), 1.06 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 0.88-0.80 (m, 3H), 0.75 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.51-0.41 (m, 2H), 0.16-0.05 (m, 2H), -0.03 (s, 9H). LC/MS,  $m/z$  = 570.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calc: 569.8).

#### Ejemplo 19

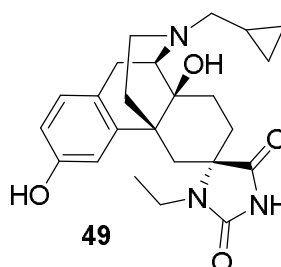
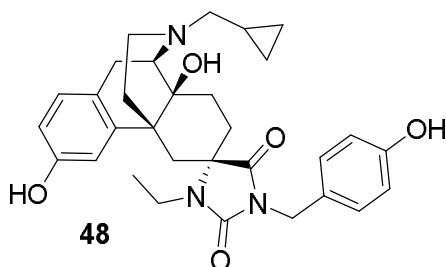
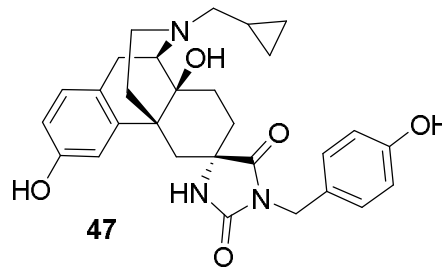
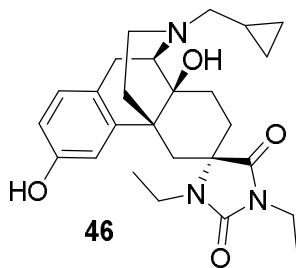
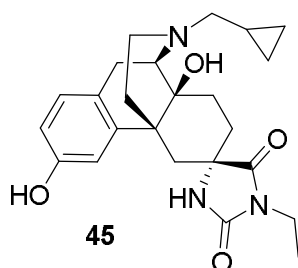
(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-1-etil-3',8a'-dihidroxi-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro [imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (**45**)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-1,3-dietil-3',8a'-dihidroxi-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro [imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (**46**)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-3',8a'-dihidroxi-1-(4-hidroxibencil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro [imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)-fenantreno]-2,5-diona (**47**)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-3-etil-3',8a'-dihidroxi-1-(4-hidroxibencil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro [imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)-fenantreno]-2,5-diona (**48**)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-3-etil-3',8a'-dihidroxi-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro [imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (**49**)



Los compuestos del título **45** - **49** se prepararon de una forma similar a la preparación del compuesto **3** en el Ejemplo 1 a partir del compuesto **2**.

(a) El compuesto **45** se preparó a partir del compuesto **39**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-17 % de ( $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con hexanos dio el compuesto del título **45** como un polvo de color crema.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.02 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.57

(dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 18.0, 5.5 Hz, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2.41-2.18 (m, 4H), 2.03 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.20 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 2H), 0.15-0.04 (m, 2H).

5

LC/MS,  $m/z$  = 426,4 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 425,5).

(b) El compuesto **46** se preparó a partir del compuesto **40**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-12 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con hexanos dio el compuesto del título **46** como un polvo de color crema.

10

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.41 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99-2.81 (m, 3H), 2.77 (dd, J = 18.5, 5.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.06 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.89-0.79 (m, 1H), 0.76 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.51-0.41 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H).

15

LC/MS,  $m/z$  = 454,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 453,6).

(c) El compuesto **47** se preparó a partir del compuesto **41**. La purificación sobre gel de sílice 0-16 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con hexanos dio el compuesto del título **47** como un polvo de color crema.

20

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.39 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 2.93 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 17.9, 5.4 Hz, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2.41-2.20 (m, 4H), 2.02 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.20 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 0.88-0.76 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 2H), 0.14-0.04 (m, 2H).

25

LC/MS,  $m/z$  = 504,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 503,6).

(d) El compuesto **48** se preparó a partir del compuesto **43**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-15 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de HPLC prep. de fase inversa (C18, un 0-60 % de TFA al 0,1 % en agua / TFA al 0,1 % en ACN) dio el compuesto del título **48**, sal de TFA en forma de un polvo de color blanco.

35

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.43 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.98-8.87 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.78-6.66 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 3.74 (br. s, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H, solapamiento con pico de agua ancho), 3.28-3.20 (m, 2H, solapamiento con pico de agua ancho), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.37-2.11 (m, 4H), 1.85-1.66 (m, 3H), 1.62 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.71-0.54 (m, 2H), 0.53-0.35 (m, 2H).

40

LC/MS,  $m/z$  = 532,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 531,6).

(e) El compuesto **49** se preparó a partir del compuesto **44**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-16 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con MeOH dio el compuesto del título **49** en forma de un polvo blanquecino.

45

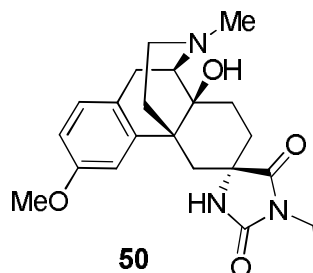
<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.84 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.89-0.78 (m, 1H), 0.75 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.51-0.40 (m, 2H), 0.15-0.04 (m, 2H).

50

LC/MS,  $m/z$  = 426,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 425,5).

## 55 Ejemplo 20

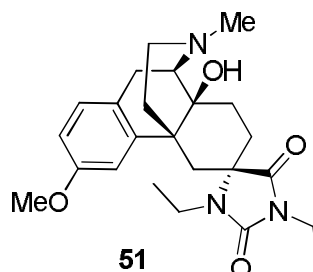
**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-1-etil-8a'-hidroxi-3'-metoxi-11'-metil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (50)**



El compuesto **50** se preparó a partir del compuesto **9** de una forma similar a la preparación del compuesto **39** en el Ejemplo 15 a partir del compuesto **2**. El compuesto del título **50** se obtuvo como un vidrio de color amarillo y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z = 400,2$   $[M + H]^+$  (Calc: 399,5).

#### Ejemplo 21

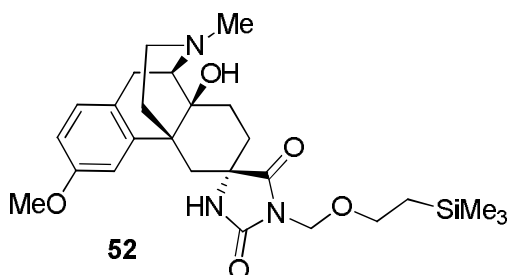
**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-1,3-dietil-8a'-hidroxi-3'-metoxi-11'-metil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (51)**



El compuesto **51** se preparó a partir del compuesto **50** de una forma similar a la preparación del compuesto **43** en el Ejemplo 17 a partir del compuesto **41**. El compuesto del título **51** se obtuvo como un semisólido incoloro y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z = 428,3$   $[M + H]^+$  (Calc: 427,5).

#### Ejemplo 22

**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-11'-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (52)**



El compuesto **52** se preparó a partir del compuesto **9** de una forma similar a la preparación del compuesto **39** en el Ejemplo 15 a partir del compuesto **2**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-65 % de acetona / hexanos dio el compuesto del título **52** en forma de una espuma de color blanquecino.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.28 (s, 1H), 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 3.09 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.41-2.27 (m, 5H), 2.24 (s, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.96 (d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.03-0.03 (m, 9H). LC/MS,  $m/z = 502.2$   $[M + H]^+$  (Calc: 501.7).

#### Ejemplo 23

**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (53)**  
**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (54)**

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-3-propil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (55)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-3-(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-11'-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (56)

5 (4S,4b'R,8a'S,9'R)-3-bencil-11'-(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (57)

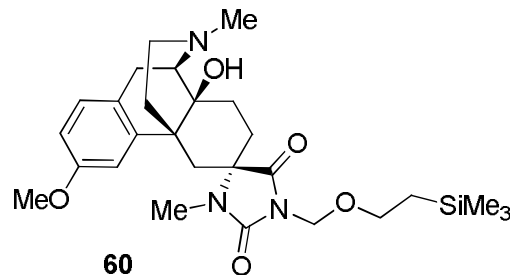
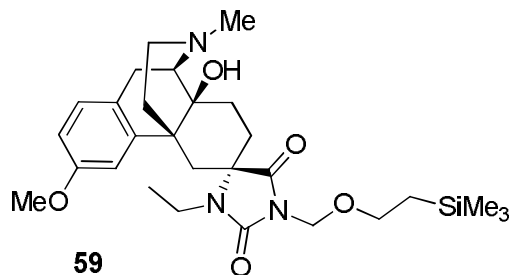
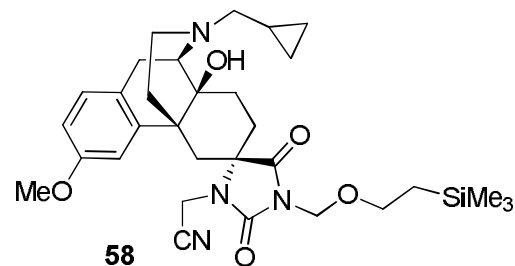
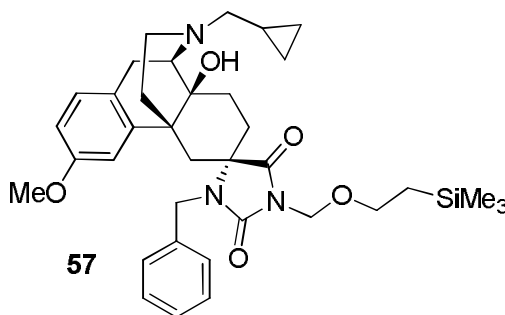
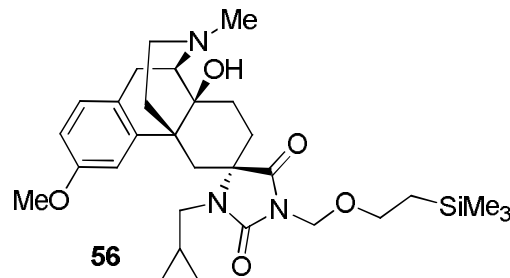
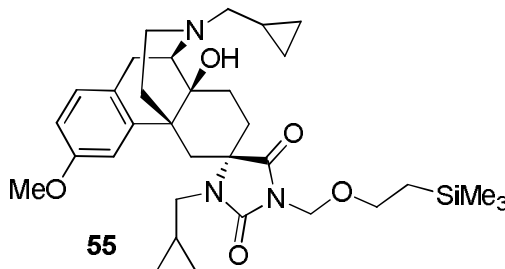
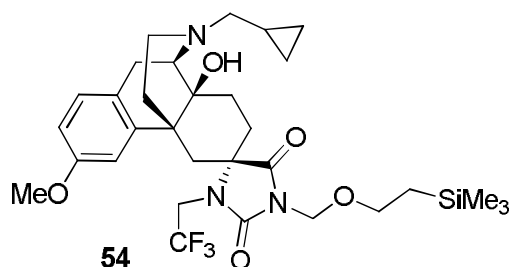
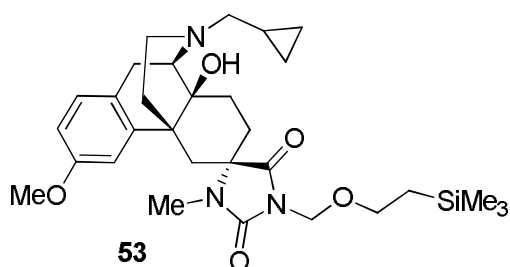
(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-2,5-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-3-il)acetonitrilo (58)

10 (4S,4b'R,8a'S,9'R)-3-etil-8a'-hidroxi-3'-metoxi-11'-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (59)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-3,11'-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (60)

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a la preparación del compuesto 43 en el Ejemplo 17

15 a partir del compuesto 41.



20 El compuesto 53 se preparó a partir del compuesto 42. El compuesto del título 53 se obtuvo como un aceite de color castaño pálido y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z$  = 556,3  $[M + H]^+$  (Calc: 555,8).

El compuesto 54 se preparó a partir del compuesto 42. El compuesto del título 54 se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z$  = 624,2  $[M + H]^+$  (Calc: 623,8).

El compuesto **55** se preparó a partir del compuesto **42**. El compuesto del título **55** se obtuvo como un aceite de color castaño pálido y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z = 596,4$   $[M + H]^+$  (Calc: 595,8).

- 5 El compuesto **56** se preparó a partir del compuesto **52**. El compuesto del título **56** se obtuvo como un semisólido incoloro y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z = 556,4$   $[M + H]^+$  (Calc: 555,8).

El compuesto **57** se preparó a partir del compuesto **42**. El compuesto del título **57** se obtuvo como un semisólido de color castaño pálido y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z = 632,4$   $[M + H]^+$  (Calc: 631,9).

- 10 El compuesto **58** se preparó a partir del compuesto **42**. El compuesto del título **58** se obtuvo como un semisólido de color amarillo anaranjado y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z = 581,3$   $[M + H]^+$  (Calc: 580,8).

- 15 El compuesto **59** se preparó a partir del compuesto **52**. El compuesto del título **59** se obtuvo como un semisólido incoloro y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z = 530,4$   $[M + H]^+$  (Calc: 529,7).

El compuesto **60** se preparó a partir del compuesto **52**. El compuesto del título **60** se obtuvo como un semisólido incoloro y se usó directamente en etapas posteriores. LC/MS,  $m/z = 516,3$   $[M + H]^+$  (Calc: 515,7).

## 20 Ejemplo 24

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-1-etil-3',8a'-dihidroxi-11'-metil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (61)

- 25 (4S,4b'R,8a'S,9'R)-1,3-dietil-3',8a'-dihidroxi-11'-metil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (62)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-3',8a'-dihidroxi-3-metil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (63)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-11'-(ciclopropilmetil)-3',8a'-dihidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)-fenantreno]-2,5-diona (64)

- 30 (4S,4b'R,8a'S,9'R)-3,11'-bis(ciclopropilmetil)-3',8a'-dihidroxi-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (65)

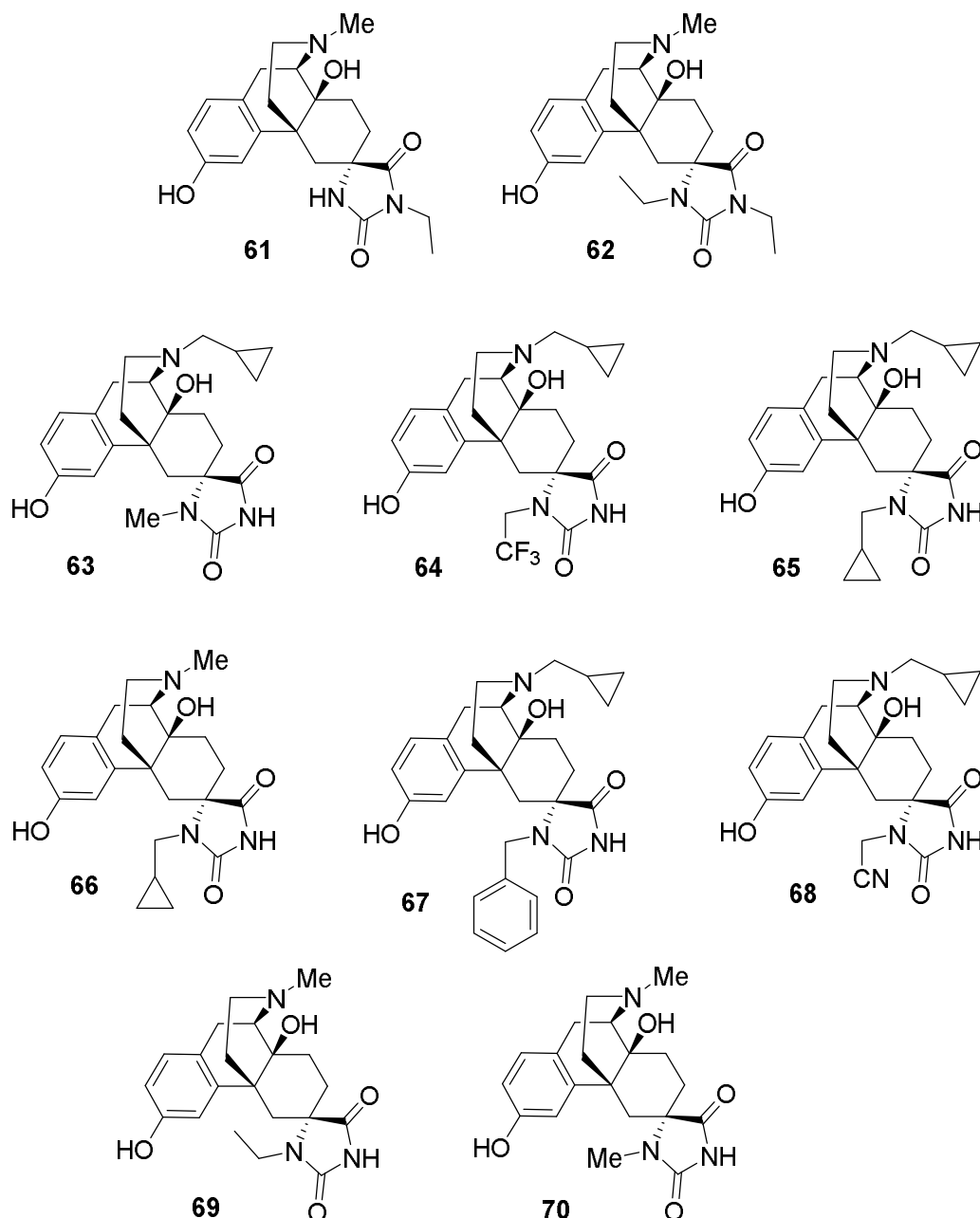
(4bR,4'S,8aS,9R)-3'-(ciclopropilmetil)-3,8a-dihidroxi-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (66)

- 35 (4bR,4'S,8aS,9R)-3'-bencil-11-(ciclopropilmetil)-3,8a-dihidroxi-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidina]-2',5'-diona (67)

2-((4bR,4'S,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3,8a-dihidroxi-2',5'-dioxo-5,7,8,8a,9,10-hexahidrospiro[9,4b-(epiminoetano)fenantreno-6,4'-imidazolidin]-3'-il)acetonitrilo (68)

(4S,4b'R,8a'S,9'R)-3-etil-3',8a'-dihidroxi-11'-metil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (69)

- 40 (4S,4b'R,8a'S,9'R)-3',8a'-dihidroxi-3,11'-dimetil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (70)



Los compuestos del título se prepararon de una forma similar a la preparación del compuesto **3** en el Ejemplo 1 a partir del compuesto **2**.

5

(a) El compuesto **61** se preparó a partir del compuesto **50**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-14 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con hexanos dio el compuesto del título **61** como un polvo de color crema.

10 <sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.37 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.01 (d, J=17.8 Hz, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 5H), 2.20 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.06-1.78 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 1H), 1.18 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.07 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J=11.9 Hz, 1H).

15 LC/MS,  $m/z$  = 386,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 385,5).

(b) El compuesto **62** se preparó a partir del compuesto **51**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-14 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con hexanos dio el compuesto del título **62** como un polvo de color crema.

20

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.12 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.41 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.02 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=15.0, 7.3 Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.66 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 5H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.09 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J=11.7 Hz, 1H), 0.76 (t, J=7.0 Hz, 3H).

LC/MS,  $m/z$  = 414,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 413,5).

(c) El compuesto **63** se preparó a partir del compuesto **53**. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, un 0-60 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **63** en forma de una sal de TFA, en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.97 (s, 1H), 9.37 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H, solapamiento con agua), 3.38-3.27 (m, 1H, solapamiento con agua), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.31 (d, J=14.7 Hz, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (td, J=14.0, 4.1 Hz, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.62 (d, J=13.9 Hz, 1H), 1.24 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.12-0.99 (m, 1H), 0.72-0.63 (m, 1H), 0.63-0.54 (m, 1H), 0.53-0.44 (m, 1H), 0.44-0.34 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z$  = 412,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 411,5).

(d) El compuesto **64** se preparó a partir del compuesto **54**. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, un 0-60 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **64**, en forma de una sal de TFA, en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.48 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.00-8.89 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H, solapamiento con agua), 3.68-3.55 (m, 1H, solapamiento con agua), 3.38-3.22 (m, 3H, solapamiento con agua), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 3H), 1.98 (dq, J=16.6, 8.5 Hz, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.53 (d, J=14.1 Hz, 1H), 1.28 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.11-0.98 (m, 1H), 0.72-0.62 (m, 1H), 0.62-0.54 (m, 1H), 0.52-0.44 (m, 1H), 0.44-0.34 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z$  = 480,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 479,5).

(e) El compuesto **65** se preparó a partir del compuesto **55**. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, un 0-60 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **65**, como una sal de TFA, en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.01 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.97-8.86 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.73 (br. s., 1H, solapamiento con agua), 3.36-3.20 (m, 3H, solapamiento con agua), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2.38-2.17 (m, 4H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.33 (dd, J=15.6, 6.6 Hz, 1H), 1.25 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.12-0.99 (m, 1H), 0.81-0.71 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 1H), 0.63-0.54 (m, 1H), 0.53-0.44 (m, 1H), 0.44-0.35 (m, 1H), 0.33-0.20 (m, 2H), 0.00--0.10 (m, 1H), -0.19--0.28 (m, 1H).

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

(f) El compuesto **66** se preparó a partir del compuesto **56**. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, un 0-60 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **66**, en forma de una sal de TFA, en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.00 (s, 1H), 9.37 (br. s., 1H), 9.23 (br. s., 1H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H, solapamiento con agua), 3.30-3.12 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.78 (d, J=5.1 Hz, 3H), 2.71 (dd, J=15.6, 7.3 Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2.38-2.13 (m, 4H), 1.82-1.63 (m, 3H), 1.35 (dd, J=15.4, 6.6 Hz, 1H), 1.23 (d, J=12.1 Hz, 1H), 0.82-0.69 (m, 1H), 0.32-0.19 (m, 2H), 0.01--0.08 (m, 1H), -0.19--0.29 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z$  = 412,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 411,5).

(g) El compuesto **67** se preparó a partir del compuesto **57**. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, un 0-60 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **67**, en forma de una sal de TFA, en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.25 (s, 1H), 9.50 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 7.22 (d, J=7.7 Hz, 4H), 6.94 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.37 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 3.36-3.24 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.45-2.16 (m, 6H), 1.50 (td, J=14.1, 3.5 Hz, 1H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.14-0.96 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 1H), 0.60-0.51 (m,

1H), 0.50-0.42 (m, 1H), 0.42-0.34 (m, 1H).

LC/MS,  $m/z = 488,2$   $[M + H]^+$  (Calc: 487,6).

- 5 (h) El compuesto **68** se preparó a partir del compuesto **58**. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, un 0-40 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **68**, en forma de una sal de TFA, en forma de un polvo de color blanco.

10  $^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.56 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H), 7.10 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.83 (d,  $J=18.3$  Hz, 1H, solapamiento con agua), 3.79-3.75 (m, 1H, solapamiento con agua), 3.38-3.22 (m, 3H, solapamiento con agua), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.47-2.18 (m, 6H), 1.87-1.72 (m, 3H), 1.25 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 1.13-1.00 (m, 1H), 0.72-0.63 (m, 1H), 0.63-0.54 (m, 1H), 0.53-0.44 (m, 1H), 0.44-0.35 (m, 1H).

15 LC/MS,  $m/z = 437,2$   $[M + H]^+$  (Calc: 436,5).

- (i) El compuesto **69** se preparó a partir del compuesto **59**. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, un 0-60 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **69**, en forma de una sal de TFA, en forma de un polvo blanquecino.

20  $^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.96 (s, 1H), 9.37 (br. s., 1H), 9.21 (br. s., 1H), 7.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J=8.3, 2.3$  Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.87-2.74 (m,  $J=5.1$  Hz, 4H), 2.24 (d,  $J=5.7$  Hz, 5H), 1.83-1.53 (m, 4H), 1.23 (d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 0.77 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

25 LC/MS,  $m/z = 386,2$   $[M + H]^+$  (Calc: 385,5).

- (j) El compuesto **70** se preparó a partir del compuesto **60**. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, un 0-40 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **70**, en forma de una sal de TFA, en forma de un polvo blanquecino.

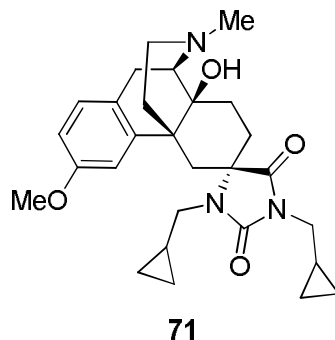
30  $^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.97 (s, 1H), 9.38 (br. s., 1H), 9.22 (br. s., 1H), 7.05 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J=8.3, 2.3$  Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 3.30-3.11 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.78 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H), 2.40-2.14 (m, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.81 (td,  $J=14.3, 4.3$  Hz, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.23 (d,  $J=12.1$  Hz, 1H).

LC/MS,  $m/z = 372,2$   $[M + H]^+$  (Calc: 371,4).

### Ejemplo 25

40 **(4S,4b'R,8a'S,9'R)-1,3-bis(ciclopropilmetil)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-11'-metil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espir o[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (71)**

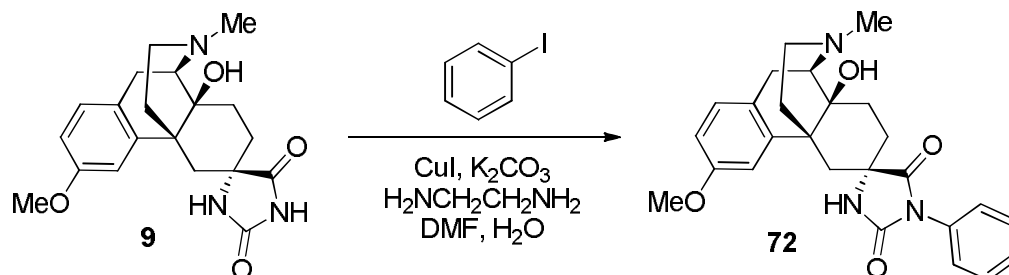
45 El siguiente compuesto se preparó de una forma similar a la preparación del compuesto **39** en el Ejemplo 15 a partir del compuesto **2**.



50 El compuesto **71** se preparó a partir del compuesto **9**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-13 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM dio el compuesto del título **71** en forma de una espuma de color blanquecino. LC/MS,  $m/z = 480,4$   $[M + H]^+$  (Calc: 479,6).

## Ejemplo 26

**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-8a'-hidroxi-3'-metoxi-11'-metil-1-fenil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (72)**



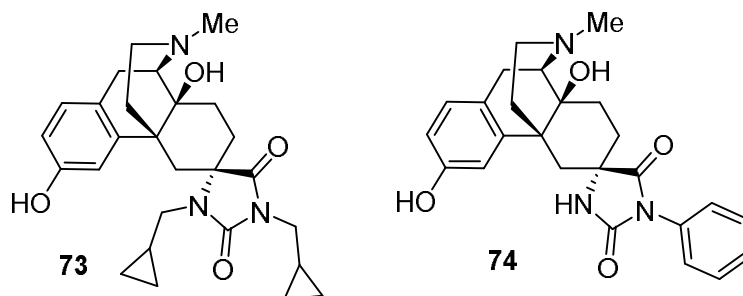
Un tubo de presión se cargó con el compuesto **9** (0,252 g, 0,678 mmol) y DMF / agua 1 : 1 (5 ml). Se burbujeó argón a través de la solución durante 15 min. Se añadieron yodobenceno (0,11 ml, 0,983 mmol), etilendiamina (0,072 ml, 0,669 mmol), CuI (0,130 g, 0,683 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,283 g, 2,05 mmol). Se burbujeó argón a través de la solución durante 3 min más y el tubo se selló. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 días y se enfrió a TA. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un 0-15 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM para dar el compuesto **72** como un polvo de color castaño pálido. LC/MS, *m/z* = 448,2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 447,5).

## Ejemplo 27

**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-1,3-bis(ciclopropilmetil)-3',8a'-dihidroxi-11'-metil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (73)**

**(4S,4b'R,8a'S,9'R)-3',8a'-dihidroxi-11'-metil-1-fenil-8',8a',9',10'-tetrahidro-5'H,7'H-espiro[imidazolidina-4,6'-[9,4b](epiminoetano)fenantreno]-2,5-diona (74)**

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a la preparación del compuesto **3** en el Ejemplo 1 a partir del compuesto **2**.



(a) El compuesto **73** se preparó a partir del compuesto **71**. La purificación por HPLC prep. de fase inversa (C18, un 0-60 % de TFA al 0,1 % en ACN / TFA al 0,1 % en agua) dio el compuesto del título **73**, sal de TFA en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.40 (s, 1H), 9.30-9.17 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H, solapamiento con agua), 3.34-3.15 (m, 3H, solapamiento con agua), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 4H), 2.56-2.43 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2.40-2.10 (m, 5H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.43 (dd, J=15.4, 6.6 Hz, 1H), 1.25 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.12-0.99 (m, 1H), 0.83-0.70 (m, 1H), 0.51-0.40 (m, 2H), 0.32-0.21 (m, 4H), 0.02--0.06 (m, 1H), -0.18--0.26 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 466.2 [M + H]<sup>+</sup> (Calc: 465.6).

(b) El compuesto **74** se preparó a partir del compuesto **72**. La purificación sobre gel de sílice con un 0-18 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM seguido de trituración con hexanos dio el compuesto del título **74**, como un polvo de color crema.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.06 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.04 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 6H), 2.04-1.82 (m, 3H), 1.41 (t, J=13.6 Hz, 2H), 0.93 (d, J=11.9 Hz, 1H).

LC/MS,  $m/z = 434.2$   $[M + H]^+$  (Calc: 433.5).

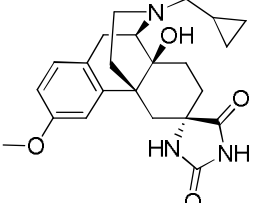
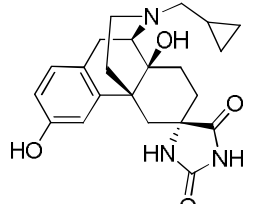
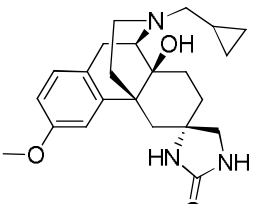
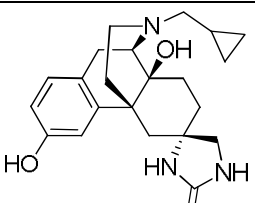
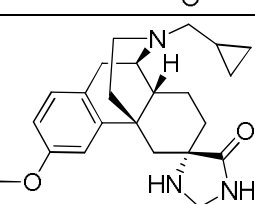
### Ejemplo 28

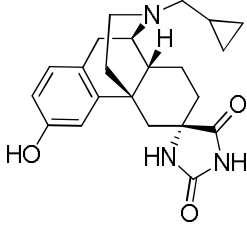
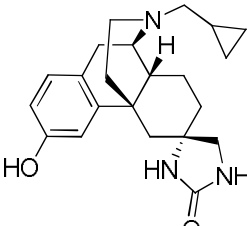
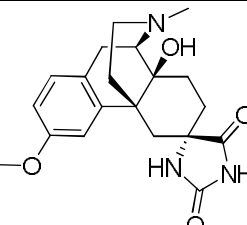
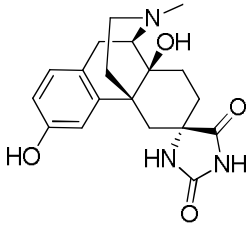
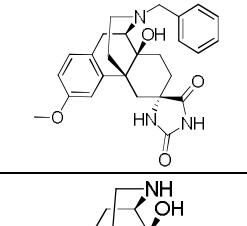
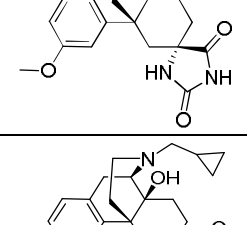
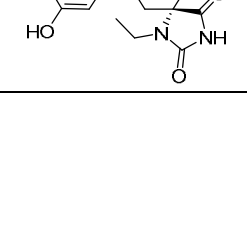
- 5 Las siguientes Tablas proporcionan resultados acerca de la eficacia de la unión y la respuesta de actividad de compuestos ejemplificados de la invención en los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ .

En la Tabla 1, la afinidad de unión de ciertos compuestos de la invención a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  se determinó tal como se ha descrito en lo que antecede.

- 10 En la Tabla 2, la respuesta de actividad de ciertos compuestos de la invención a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  se determinó tal como se ha descrito en lo que antecede para ensayos funcionales usando células HEK-293 o células CHO.

15 **Tabla 1**  
Afinidad de unión de morfinaos espirocíclicos de urea y de hidantoína

| N.º de compuesto | Estructura                                                                          | Receptor opioide $K_i$ (nM) |                    |                    |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
|                  |                                                                                     | $\mu$                       | $\kappa$           | $\delta$           |
|                  |                                                                                     |                             |                    |                    |
| 2                |   | 9047,92 $\pm$ 895,04        | 130,40 $\pm$ 22,67 |                    |
| 3                |  | 15,91 $\pm$ 3,02            | 0,60 $\pm$ 0,15    | 176,88 $\pm$ 36,67 |
| 4                |  |                             | 134,63 $\pm$ 38,09 |                    |
| 5                |  | 3,55 $\pm$ 0,77             | 0,94 $\pm$ 0,18    | 272,17 $\pm$ 25,33 |
| 6                |  |                             | 12,25 $\pm$ 2,61   |                    |

| N.º de compuesto | Estructura                                                                          | Receptor opioide K <sub>i</sub> (nM) |                |   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|---|
|                  |                                                                                     | μ                                    | κ              | δ |
| 7                |    | 8,39 ± 2,72                          | 0,23 ± 0,05    |   |
| 8                |    |                                      | 0,20 ± 0,05    |   |
| 9                |   | 3876,11 ± 811,40                     | > 20 μM        |   |
| 10               |  | 26,99 ± 3,07                         | 155,20 ± 29,49 |   |
| 11               |  | > 20 μM                              | > 20 μM        |   |
| 12               |  | 14884                                | > 20 μM        |   |
| 49               |  | 2,28 ± 0,62                          | 0,47 ± 0,026   |   |

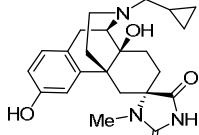
| N.º de compuesto | Estructura                                                                        | Receptor opioide K <sub>i</sub> (nM) |              |   |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---|
|                  |                                                                                   | μ                                    | κ            | δ |
| 63               |  | 0,86 ± 0,11                          | 0,30 ± 0,041 |   |

Tabla 2

Respuesta de actividad de morfínanos espirocíclicos de urea y de hidantoína

| N.º de compuesto | Receptor opioide    |                      |                     |                      |                  |                      |
|------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|------------------|----------------------|
|                  | μ                   |                      | κ                   |                      | δ                |                      |
|                  | EC <sub>50</sub>    | E <sub>máx</sub> (%) | EC <sub>50</sub>    | E <sub>máx</sub> (%) | EC <sub>50</sub> | E <sub>máx</sub> (%) |
| 2                | 1947,26 ± 37,68 nM  | 31,33 ± 2,40         | 2503,71 ± 556,24 nM | 63,00 ± 1,53         |                  |                      |
| 3                | > 20 μM             | 10,60 ± 7,11         | 54,81 ± 12,63 nM    | 80,20 ± 3,32         | 34,75 ± 7,78 nM  | 42,50 ± 2,84         |
| 4                | 809,17 ± 143,29 nM  | 20,67 ± 0,67         | 901,22 ± 389,04 nM  | 44,33 ± 1,45         |                  |                      |
| 5                | > 20 μM             | -1,00 ± 0,00         | 67,20 ± 8,88 nM     | 67,33 ± 0,33         | 37,01 ± 14,99 nM | 34,33 ± 2,91         |
| 6                | 1455,89 ± 120,83 nM | 58,33 ± 5,24         | 1227,11 ± 380,47 nM | 89,67 ± 3,53         |                  |                      |
| 7                | 3,76 ± 0,41 nM      | 37,00 ± 4,04         | 3,68 ± 0,99 nM      | 86,33 ± 2,19         |                  |                      |
| 8                | 7,39 ± 1,89 nM      | 39,67 ± 3,28         | 27,22 ± 8,10 nM     | 91,33 ± 5,04         |                  |                      |
| 49               | > 20 μM             | 1,00                 | 6,63 ± 2,21 nM      | 59,3 ± 4,06          |                  |                      |
| 63               | > 20 μM             | 1,00                 | 3,53 ± 0,43 nM      | 74,7 ± 1,45          |                  |                      |

5 Los resultados de prueba *in vitro* de las tablas 1 y 2 muestran que compuestos representativos de la invención en general tienen una alta afinidad de unión para receptores opioides, y que estos compuestos activan estos receptores como agonistas parciales a completos. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar afecciones, en particular el dolor, que son sensibles a la activación de uno o más receptores opioides.

#### 10 Ejemplo 29

La siguiente Tabla 3 proporciona resultados acerca de la respuesta de actividad de ciertos compuestos de la invención en los receptores opioides μ y κ determinados tal como se ha descrito en lo que antecede usando células U-2 OS.

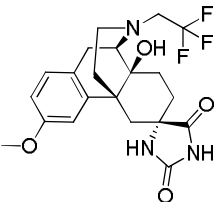
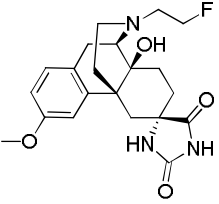
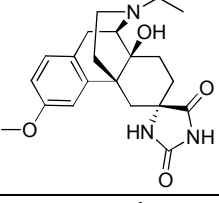
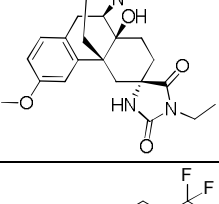
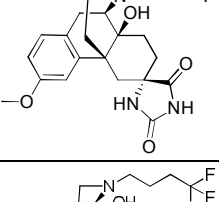
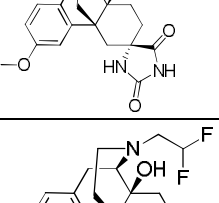
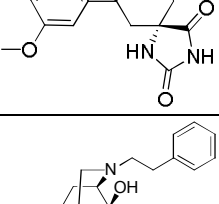
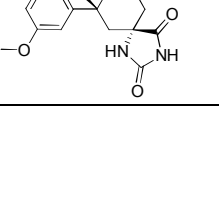
15

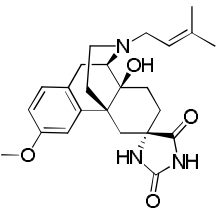
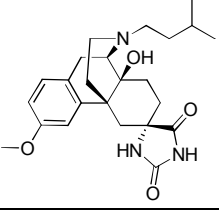
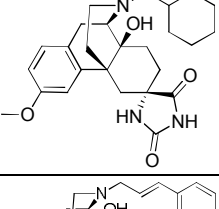
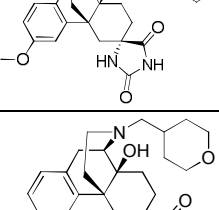
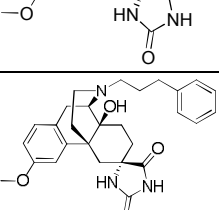
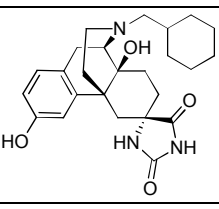
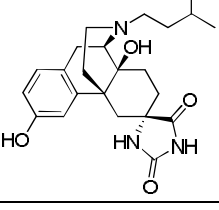
20

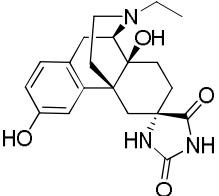
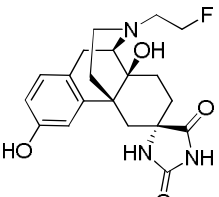
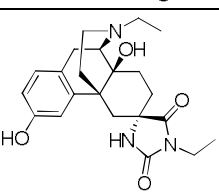
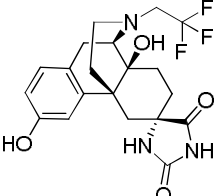
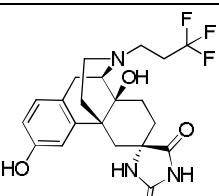
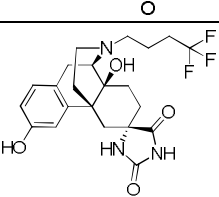
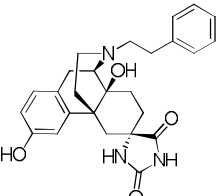
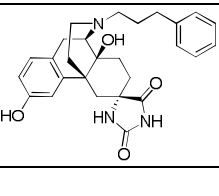
25

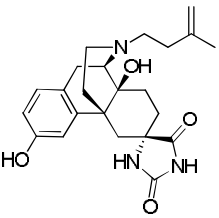
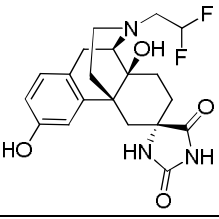
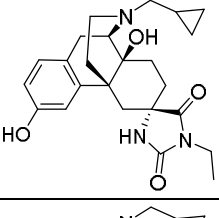
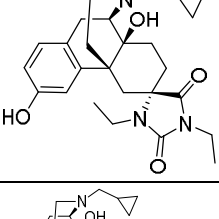
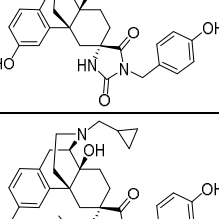
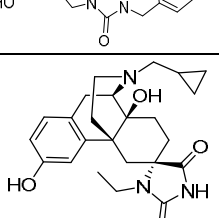
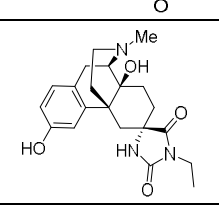
Tabla 3

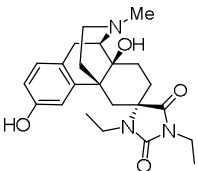
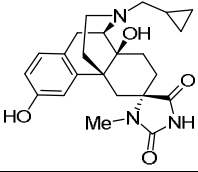
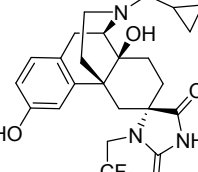
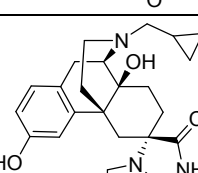
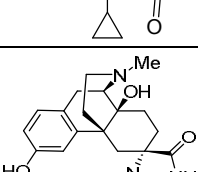
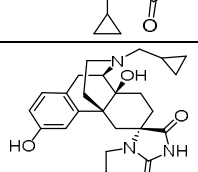
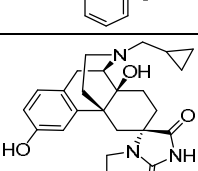
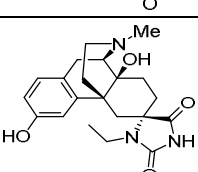
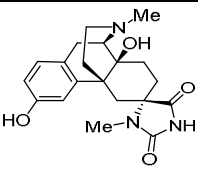
Respuesta de actividad de Ciertos compuestos de la invención

| N.º de compuesto | Estructura                                                                          | Receptor opioide     |                      |                  |                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|
|                  |                                                                                     | $\mu$                |                      | $\kappa$         |                      |
|                  |                                                                                     | EC <sub>50</sub>     | E <sub>máx</sub> (%) | EC <sub>50</sub> | E <sub>máx</sub> (%) |
| 13               |    | > 20 $\mu$ M         | 10,0                 | > 20 $\mu$ M     | 65,0 $\pm$ 8,74      |
| 14               |    | > 20 $\mu$ M         | 14,5                 | > 20 $\mu$ M     | 109,7 $\pm$ 6,74     |
| 15               |   | > 20 $\mu$ M         | 8,00                 | > 20 $\mu$ M     | 65,3 $\pm$ 7,86      |
| 16               |  | > 20 $\mu$ M         | 8,50                 | > 20 $\mu$ M     | 50,0 $\pm$ 1,00      |
| 17               |  | > 20 $\mu$ M         | 18,5 $\pm$ 6,14      | > 20 $\mu$ M     | 83,7 $\pm$ 6,69      |
| 18               |  | > 20 $\mu$ M         | 20,7 $\pm$ 4,81      | > 20 $\mu$ M     | 86,0 $\pm$ 7,21      |
| 19               |  | > 20 $\mu$ M         | 1,00                 | > 20 $\mu$ M     | 52,0                 |
| 20               |  | 663,9 $\pm$ 113,2 nM | 104,7 $\pm$ 1,23     | > 20 $\mu$ M     | 75,7 $\pm$ 11,5      |

| N.º de compuesto | Estructura                                                                          | Receptor opioide    |                      |                      |                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                  |                                                                                     | $\mu$               |                      | $\kappa$             |                      |
|                  |                                                                                     | EC <sub>50</sub>    | E <sub>máx</sub> (%) | EC <sub>50</sub>     | E <sub>máx</sub> (%) |
| 21               |    | > 20 $\mu$ M        | 5,50                 | > 20 $\mu$ M         | -1,00                |
| 22               |    | 3957 $\pm$ 1408 nM  | 46,0 $\pm$ 6,00      | > 20 $\mu$ M         | 91,3 $\pm$ 6,57      |
| 23               |   | > 20 $\mu$ M        | 11,0                 | > 20 $\mu$ M         | 98,0 $\pm$ 8,89      |
| 24               |  | > 20 $\mu$ M        | 8,00                 | > 20 $\mu$ M         | 29,7 $\pm$ 1,86      |
| 25               |  | > 20 $\mu$ M        | 6,67 $\pm$ 0,88      | > 20 $\mu$ M         | 10,00 $\pm$ 4,60     |
| 26               |  | > 20 $\mu$ M        | 26,7 $\pm$ 11,7      | > 20 $\mu$ M         | 63,0 $\pm$ 8,72      |
| 27               |  | 12832 $\pm$ 3861 nM | 21,3 $\pm$ 1,86      | 2080 $\pm$ 406,1 nM  | 33,3 $\pm$ 3,53      |
| 28               |  | 153,5 $\pm$ 20,1 nM | 113,3 $\pm$ 2,78     | 603,8 $\pm$ 112,0 nM | 88,0 $\pm$ 4,36      |

| N.º de compuesto | Estructura                                                                          | Receptor opioide |                      |                  |                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
|                  |                                                                                     | $\mu$            |                      | $\kappa$         |                      |
|                  |                                                                                     | EC <sub>50</sub> | E <sub>máx</sub> (%) | EC <sub>50</sub> | E <sub>máx</sub> (%) |
| 29               |    | 1256 ± 206,1 nM  | 83,8 ± 0,80          | 250,2 ± 95,0 nM  | 102,3 ± 2,19         |
| 30               |    | 101,7 ± 30,2 nM  | 56,7 ± 4,33          | 38,2 ± 12,0 nM   | 99,7 ± 1,67          |
| 31               |   | 1510 ± 309,3 nM  | 88,9 ± 0,94          | 444,9 ± 197,5 nM | 102,3 ± 4,48         |
| 32               |  | > 20 μM          | 1,50                 | 522,8 ± 180,3 nM | 104,3 ± 1,20         |
| 33               |  | 272,4 ± 18,0 nM  | 39,7 ± 1,86          | 393,2 ± 13,5 nM  | 98,3 ± 1,45          |
| 34               |  | 868,9 ± 131,2 nM | 47,0 ± 2,08          | 2244 ± 120,1 nM  | 87,7 ± 3,28          |
| 35               |  | 1,23 ± 0,093 nM  | 104,0 ± 3,51         | 269,7 ± 44,1 nM  | 84,0 ± 1,53          |
| 36               |  | 441,8 ± 21,2 nM  | 77,7 ± 3,53          | 2504 ± 276,9 nM  | 84,3 ± 2,60          |

| N.º de compuesto | Estructura                                                                          | Receptor opioide |                      |                  |                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
|                  |                                                                                     | $\mu$            |                      | $\kappa$         |                      |
|                  |                                                                                     | EC <sub>50</sub> | E <sub>máx</sub> (%) | EC <sub>50</sub> | E <sub>máx</sub> (%) |
| 37               |    | 18,7 ± 2,53 nM   | 92,0 ± 5,00          | 33,5 ± 9,67 nM   | 101,3 ± 1,76         |
| 38               |    | > 20 μM          | 12,0 ± 1,00          | 441,2 ± 143,7 nM | 99,0 ± 3,51          |
| 45               |   | 6,47 ± 0,69 nM   | 45,9 ± 3,04          | 4,34 ± 0,74 nM   | 96,3 ± 1,33          |
| 46               |  | 1,74 ± 0,22 nM   | 10,7 ± 0,33          | 1,57 ± 0,19 nM   | 96,7 ± 3,67          |
| 47               |  | 4,66 ± 0,89 nM   | 49,0 ± 1,53          | 1,21 ± 0,11 nM   | 103,7 ± 3,67         |
| 48               |  | 0,82 ± 0,093 nM  | 12,0 ± 0,58          | 2,61 ± 0,30 nM   | 104,7 ± 1,20         |
| 49               |  | > 20 μM          | 2,50                 | 1,82 ± 0,098 nM  | 111,0 ± 3,51         |
| 61               |  | 39,1 ± 4,82 nM   | 103,3 ± 0,88         | 2481 ± 248,5 nM  | 108,6 ± 6,06         |

| N.º de compuesto | Estructura                                                                          | Receptor opioide |                      |                  |                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
|                  |                                                                                     | $\mu$            |                      | $\kappa$         |                      |
|                  |                                                                                     | EC <sub>50</sub> | E <sub>máx</sub> (%) | EC <sub>50</sub> | E <sub>máx</sub> (%) |
| 62               |    | 75,2 ± 3,36 nM   | 78,0 ± 0,58          | 710,9 ± 37,8 nM  | 108,0 ± 2,52         |
| 63               |    | 0,97 ± 0,053 nM  | 14,3 ± 0,67          | 0,69 ± 0,025 nM  | 108,0 ± 0,00         |
| 64               |    | 2,76 ± 0,50 nM   | 14,0 ± 0,58          | 22,2 ± 1,46 nM   | 106,3 ± 2,85         |
| 65               |   | > 20 $\mu$ M     | 2,00                 | 36,4 ± 7,08 nM   | 92,3 ± 1,45          |
| 66               |  | 76,0 ± 2,31 nM   | 98,0 ± 1,15          | 4651 ± 301,7 nM  | 103,0 ± 7,09         |
| 67               |  | 9,38 ± 0,76 nM   | 20,0 ± 0,00          | 28,4 ± 8,48 nM   | 115,3 ± 4,84         |
| 68               |  | 5,63 ± 1,74 nM   | 16,0 ± 1,15          | 7,06 ± 1,53 nM   | 108,3 ± 6,89         |
| 69               |  | 43,6 ± 2,97 nM   | 97,3 ± 1,45          | 865,6 ± 94,6 nM  | 110,0 ± 8,50         |
| 70               |  | 23,4 ± 2,03 nM   | 99,0 ± 1,53          | 321,9 ± 28,1 nM  | 117,7 ± 9,61         |

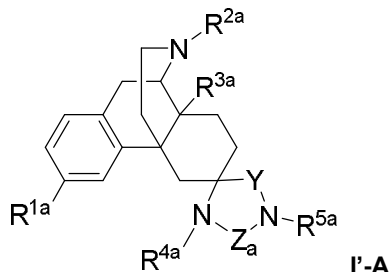
5 Los resultados de prueba *in vitro* de la tabla 3 muestran que unos compuestos representativos de la invención activan estos receptores como agonistas parciales a completos. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar afecciones, en particular el dolor, que son sensibles a la activación de uno o más receptores opioides.

10 Ciertos compuestos de la invención muestran una tendencia reducida a la penetración de la barrera hematoencefálica según se mide mediante el ensayo de transporte de línea celular de riñón canino de Madin Darby (MDCK, *Madine Darby canine kidney*).

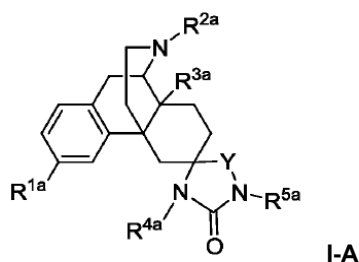
Habiendo ya descrito plenamente la presente invención, los expertos en la materia entenderán que la misma se puede realizar dentro de un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar al alcance de la invención ni a realización alguna de la misma.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I'-A:



preferiblemente que tiene la Fórmula I-A:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1a</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

R<sup>2a</sup> es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno, hidroxilo o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente;

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; cicloalquilo; cicloalquenilo; heterociclo; arilo; heteroarilo; alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, carboxamido, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; y un grupo protector de amina; en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; cada R<sup>6a</sup> se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo;

Y es C=O o CH<sub>2</sub>;

Z<sub>a</sub> es C=O o CHR<sup>8a</sup>;

en donde R<sup>8a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>1a</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado

de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; u -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

5  $R^{2a}$  es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3

10 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

15  $R^{3a}$  es hidrógeno, hidroxilo o halo; o alcoxi, alquilamino, o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

20  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo;

cada  $R^{6a}$  se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcóxicarbonilo;

25 Y es  $C=O$  o  $CH_2$ ;

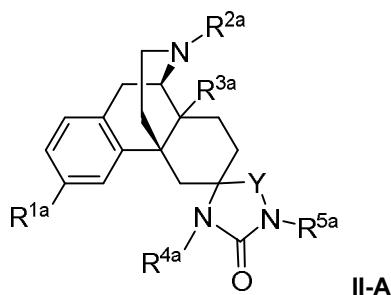
$Z_a$  es  $C=O$  o  $CHR^{8a}$ ;

en donde  $R^{8a}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente.

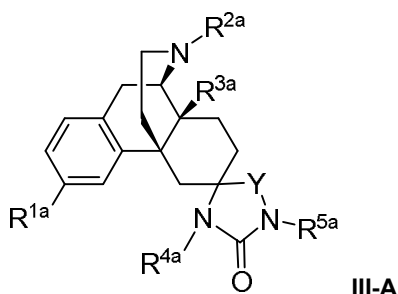
3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2,

30

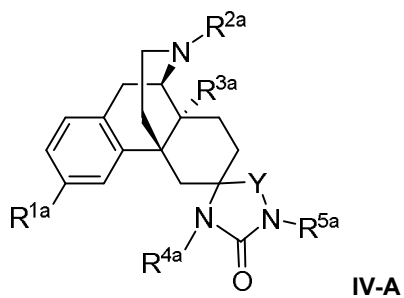
(a) que tiene la Fórmula II-A:



35 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente que tiene la Fórmula III-A:

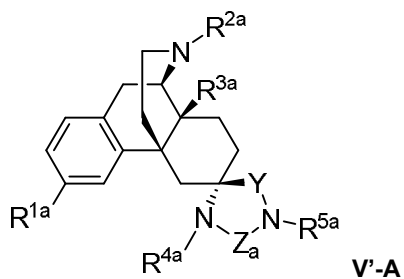


40 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o que tiene la Fórmula IV-A:



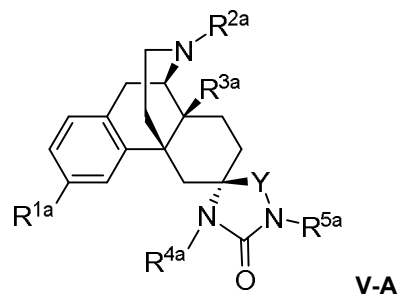
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o  
(b) que tiene la Fórmula **V'-A**:

5



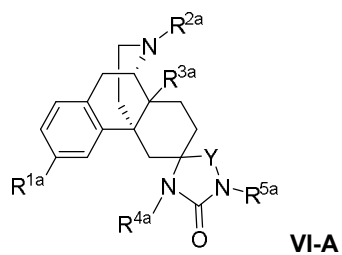
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
preferiblemente que tiene la Fórmula **V-A**:

10



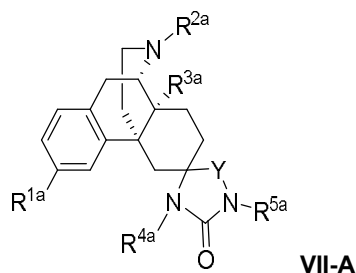
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o  
(c) que tiene la Fórmula **VI-A**:

15



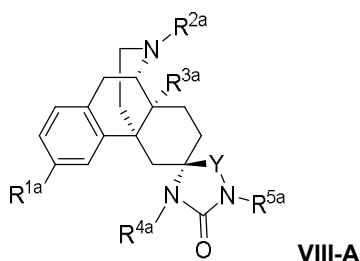
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
preferiblemente que tiene la Fórmula **VII-A**:

20



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 más preferiblemente que tiene la Fórmula **VIII-A**:

5



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- (a)  $R^{1a}$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoilo o alquinoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, preferiblemente en donde  $R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido,
- 15 (b) en donde  $R^{1a}$  es -O-PG, preferiblemente en donde PG se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, acilo, sililo y carbonato, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, más preferiblemente en donde PG se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, benzoilo, (benciloxi)carbonilo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo y sililo, cualquiera de los cuales
- 20 está opcionalmente sustituido, incluso más preferiblemente en donde PG se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, terc-butilo, bencilo opcionalmente sustituido, benzoilo opcionalmente sustituido, acetilo, trimetil sililo, terc-butildimetil sililo, terc-butildifenilo sililo y tri-isopropil sililo.

- 30 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- (a)  $R^{2a}$  es hidrógeno o carboxamido; o
- (b)  $R^{2a}$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están
- 35 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, preferiblemente en donde  $R^{2a}$  es (cicloalquilo)  $C_{3-7}$ -alquilo ( $C_{1-4}$ ) o (cicloalqueno)  $C_{3-7}$ -alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocarbonilo  $C_{1-4}$ ,
- 40 más preferiblemente en donde  $R^{2a}$  es ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ) o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocarbonilo  $C_{1-4}$ ,
- 45

incluso más preferiblemente en donde  $R^{2a}$  es ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ),

(c) en donde  $R^{2a}$  es alquilo, alqueno, alquino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, carboxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, preferiblemente en donde el  $R^{2a}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , bencilo,  $-CH_2CH_2-C_6H_5$ ,  $-(CH_2)_4-C_6H_5$ ,  $-CH_2CH=CH-C_6H_5$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2C_6H_{11}$ ,  $-CH_2-C_3H_5$ ,  $-CH_2$ -tetrahidropirano,  $-CH_2CHC(CH_3)_2$  y  $-CH_2CH_2C(=CH_2)(CH_3)$ .

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a)  $R^{3a}$  es hidrógeno, o

(b)  $R^{3a}$  es hidroxilo o

(c)  $R^{3a}$  es alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido o alcoxi  $C_{1-6}$  sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ .

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a)  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; cicloalquilo; cicloalqueno; heterociclo; arilo; heteroarilo; y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo; en donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

(b)  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi y alcóxicarbonilo, preferiblemente en donde  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son los dos hidrógenos;

(c) en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, preferiblemente en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido;

(d) en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;

(e) en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, preferiblemente en donde  $R^{4a}$  es hidrógeno y  $R^{5a}$  es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

(f) en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, carboxamido, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, preferiblemente en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, o

en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ ,

más preferiblemente en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, incluso más preferiblemente en donde  $R^{5a}$  es hidrógeno y  $R^{4a}$  es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

(g) en donde  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son cada uno de forma independiente alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente;

(h) en donde tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  son de forma independiente alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido;

(i) en donde tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo,

5 arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, o

(j) en donde o bien  $R^{4a}$  o bien  $R^{5a}$  es un grupo protector de amina y el otro se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocixarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en donde

10 dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente,

preferiblemente en donde el grupo protector de amina es  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a) Y es  $\text{C}=\text{O}$ ,

(b) Y es  $\text{CH}_2$ ,

(c) Y es  $\text{C}=\text{O}$  y  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son los dos hidrógenos;

20 (d) Y es  $\text{C}=\text{O}$ ,  $R^{4a}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  y  $R^{5a}$  es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocixarbonilo  $C_{1-4}$ ,

25 (e) Y es  $\text{C}=\text{O}$ ,  $R^{5a}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  y  $R^{4a}$  es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente, o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocixarbonilo  $C_{1-4}$ ; o

30 (f) Y es  $\text{CH}_2$  y  $R^{4a}$  y  $R^{5a}$  son los dos hidrógenos.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a)

35 Y es  $\text{C}=\text{O}$ ,

$R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;

$R^{2a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, o ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino,

40 alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocixarbonilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{3a}$  es hidrógeno o hidroxilo; y

$R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o fenilo, en donde dicho fenilo está

45 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocixarbonilo  $C_{1-4}$ ),

preferiblemente en donde tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  son hidrógenos;

(b)

50 Y es  $\text{CH}_2$ ,

$R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;

$R^{2a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, o ciclopropil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclobutil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciclopentil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o ciclohexil-alquilo ( $C_{1-4}$ ), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo, halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino,

55 alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocixarbonilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{3a}$  es hidrógeno u OH; y

$R^{4a}$  y  $R^{5a}$  se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{6a}$  seleccionados de forma independiente; y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con halo(alquilo  $C_{1-4}$ ), ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o fenilo, en donde dicho fenilo está

60 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo ( $C_{1-4}$ ), ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino ( $C_{1-4}$ ), carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  y alcocixarbonilo  $C_{1-4}$ ),

preferiblemente en donde tanto  $R^{4a}$  como  $R^{5a}$  son hidrógenos;

(c)

65 Y es  $\text{C}=\text{O}$ ,

$R^{1a}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  no sustituido;

R<sup>2a</sup> es

alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo y heterociclo;

alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido; o

alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo y heterociclo;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno o hidroxilo; y

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>; o

(d)

Y es CH<sub>2</sub>,

R<sup>1a</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituido;

R<sup>2a</sup> es

alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo y heterociclo;

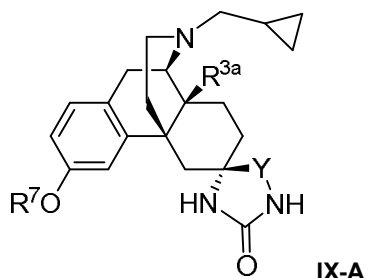
alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido; o

alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo y heterociclo;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno o hidroxilo; y

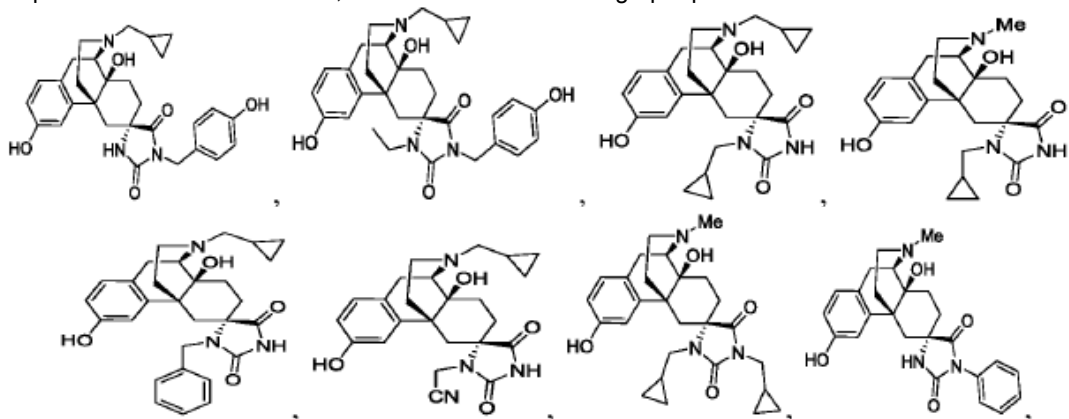
R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan, cada uno, de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados de forma independiente; y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con halo(alquilo C<sub>1-4</sub>), ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>.

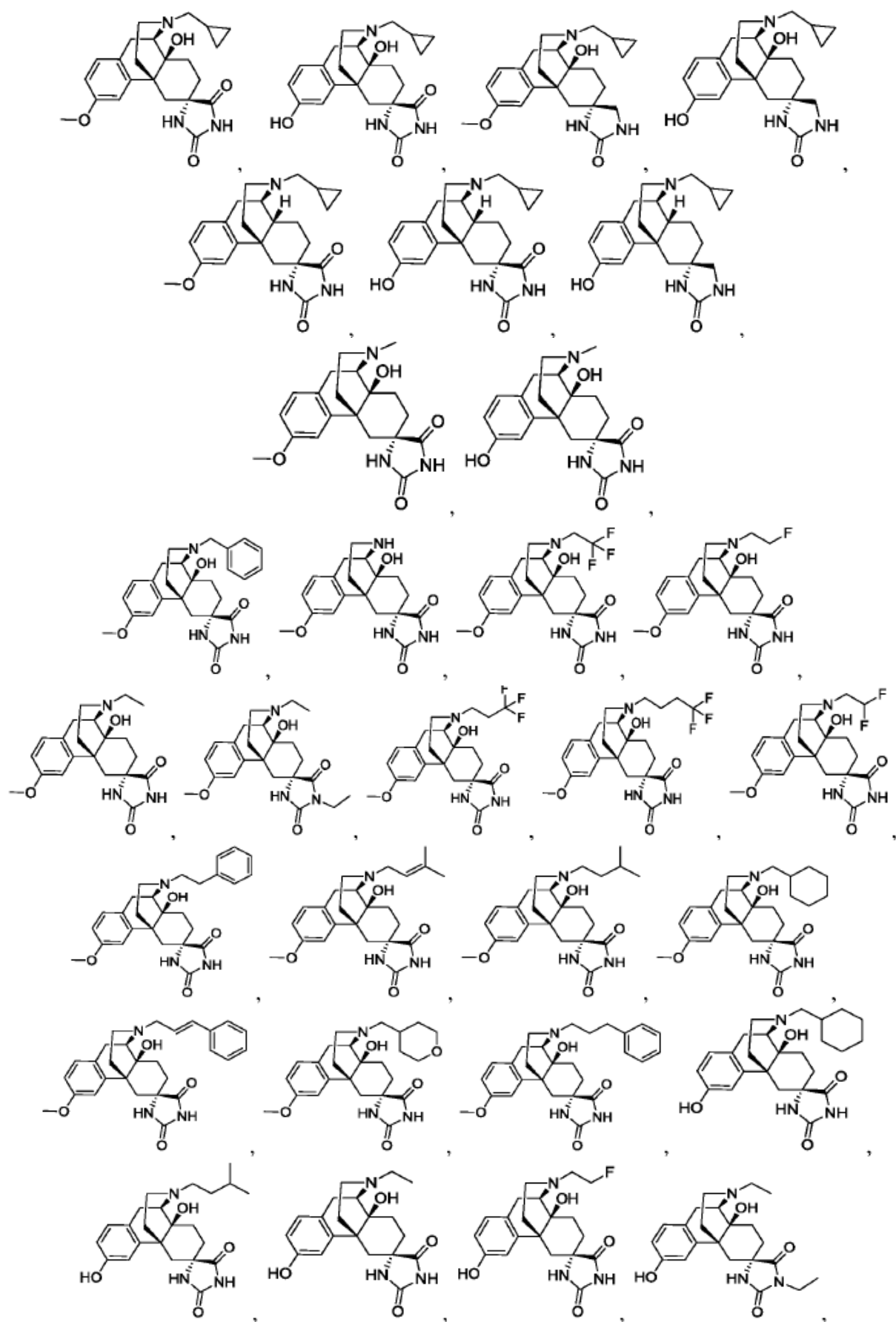
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R<sup>2a</sup> es (ciclopropil)metilo y R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son los dos hidrógenos, que tiene la Fórmula IX-A:

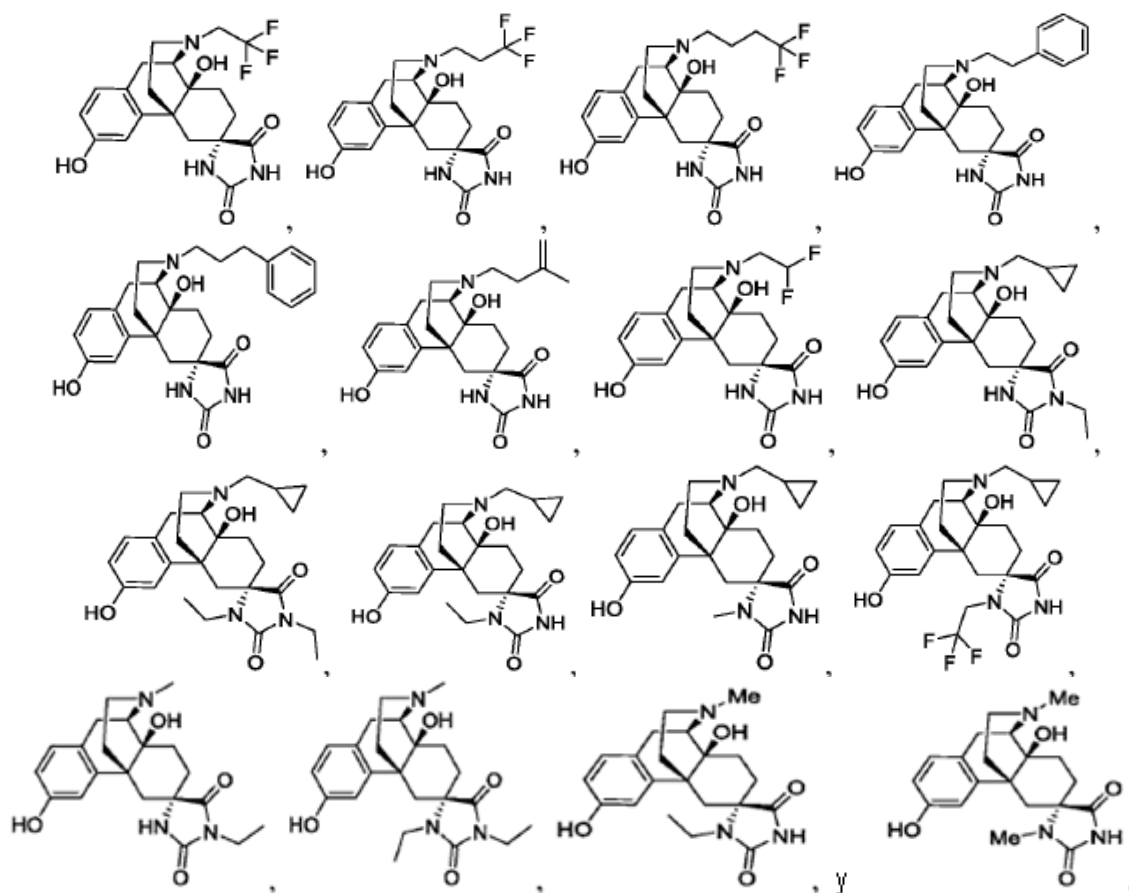


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-4</sub>), carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>.

11. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en







5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más  
10 vehículos farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor, el estreñimiento, la diarrea, el prurito, un trastorno de adicción, síndrome de abstinencia debido a la adicción al alcohol o síndrome de abstinencia debido a  
15 la adicción a drogas en un paciente,

preferiblemente en donde dicho uso es para el tratamiento o la prevención del dolor, más preferiblemente en donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico, aún más preferiblemente en donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio o dolor inflamatorio.

20 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

25 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto está radiomarcado con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ .

30 16. Un método de exploración de un compuesto candidato para determinar la capacidad de unirse a un receptor opioide usando un compuesto radiomarcado de la reivindicación 15, que comprende a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en el receptor para formar un complejo; b) valorar el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

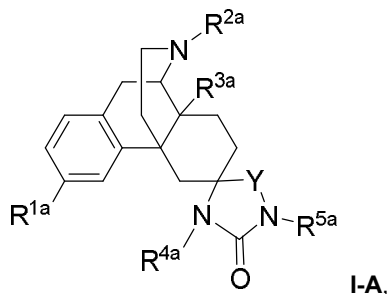
35 17. Un método de preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un kit, que comprende un recipiente estéril que contiene una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para un

uso terapéutico.

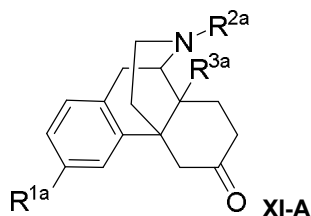
19. Un proceso para preparar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que tiene la Fórmula I-A:

5



que comprende:

10 hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XI-A



15 en donde R¹ᵃ-R³ᵃ son tal como se definen en la reivindicación 1, con (NH₄)₂CO₃ en presencia de KCN, para dar un compuesto de la Fórmula I-A, en donde R⁴ᵃ y R⁵ᵃ son los dos hidrógeno e Y es C=O, y adicionalmente, hacerse reaccionar opcionalmente con un agente reductor para dar un compuesto de la Fórmula I-A, en donde Y es CH₂,

20 preferiblemente en donde R²ᵃ es ciclopropil-alquilo (C₁₄), ciclobutil-alquilo (C₁₄), ciclopentil-alquilo (C₁₄), o ciclohexil-alquilo (C₁₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₄, halo, halo-alquilo (C₁₄), amino, alquilamino C₁₄, di-alquilamino (C₁₄), carboxi, alcoxi C₁₄ y alcoxycarbonilo C₁₄ y/o

en donde R¹ᵃ es OH o alcoxi C₁₄ y/o

25 en donde R³ᵃ es H u OH.