

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 262**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

C07D 471/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2013 PCT/IB2013/002786**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14091298**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013 E 13824147 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2931725**

54 Título: **Derivados de morfinano que contienen nitrógeno y el uso de los mismos**

30 Prioridad:

14.12.2012 US 201261737609 P
14.03.2013 US 201361784312 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PARK, JAE HYUN y
TAFESSE, LAYKEA

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 623 262 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

Derivados de morfinano que contienen nitrógeno y el uso de los mismos

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente solicitud está en el campo de la química medicinal. La solicitud se refiere a novedosos derivados de morfinano que contienen nitrógeno, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de estos compuestos, y a su uso. La solicitud también se refiere a métodos de preparación de derivados de morfinano que contienen nitrógeno.

Descripción de la técnica relacionada

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

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

- Hasta recientemente, hubo indicios de tres clases principales de receptores de opioides en el sistema nervioso central (SNC), teniendo cada clase receptores de subtipo. Estas clases de receptores se conocen como μ , δ y κ . Como los opiáceos tienen una alta afinidad por estos receptores aunque no son endógenos para el cuerpo, se siguió la investigación con el fin de identificar y aislar los ligandos endógenos para estos receptores. Estos ligandos se identificaron como endorfinas, encefalinas y dinorfinas, respectivamente. Experimentación adicional ha conducido a una identificación del receptor similar al receptor de opioides (ORL-1), que tiene un alto grado de homología con las clases de receptores de opioides conocidas. Este receptor más recientemente descubierto se clasificó como un receptor de opioides basándose solo en motivos estructurales, ya que el receptor no presentó homología farmacológica. Se demostró inicialmente que los ligandos no selectivos que tienen una alta afinidad por los receptores μ , δ y κ tenían baja afinidad por el receptor ORL-1. Esta característica, junto con el hecho de que todavía no se había descubierto un ligando endógeno, condujo al receptor ORL-1 que se designó un "receptor de orfano".
- 20
- 25

- Se han evaluado agonistas del receptor de opioides kappa (κ) como alternativas a los analgésicos existentes para el tratamiento de dolor. Los agonistas κ que penetran centralmente 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 κ que penetran centralmente también producen 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)).
- 30

- 35 Los agonistas de los receptores de opioides que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica están periféricamente limitados y se distribuyen mal al sistema nervioso central después de la administración sistémica. Tales compuestos tendrían una capacidad para producir analgesia, actuando sobre receptores de opioides periféricos, tales como receptores de opioides κ periféricos, pero se reduciría su potencia para producir efectos secundarios centralmente mediados.

- 40 El documento US 4.423.221 describe compuestos de 7-carboetoximorfinan-6-ona específicos.

M. Bös et al. en *J. heterocyclic chem.*, vol. 19 (1982), páginas 1113 a 1115, informan de derivados de 6-aza y 7-azacodeinona logrados por reacciones de extensión del anillo.

El documento US 2.178.010 se refiere a derivados sustituidos nucleares de la serie de morfina y métodos para su preparación.

- 45 Existe la necesidad de analgésicos eficaces que funcionen actuando sobre receptores de opioides. También existe la necesidad de analgésicos que funcionen actuando sobre receptores de opioides periféricos. También existe la necesidad de analgésicos que funcionen actuando sobre receptores de opioides centrales. También existe la necesidad de analgésicos que funcionen actuando sobre receptores de opioides κ . También existe la necesidad de analgésicos que funcionen actuando sobre receptores de opioides κ periféricos.

- 50 **Breve resumen de la invención**

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos representados por las fórmulas I-XI, más adelante, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, denominados conjuntamente en el presente

documento "Compuestos de la invención" (cada uno se denomina individualmente en lo sucesivo como un "Compuesto de la invención").

En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de Compuestos de la invención como productos intermedios de síntesis.

- 5 En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de Compuestos de la invención como moduladores de uno o más receptores de opioides. Específicamente, la presente descripción proporciona el uso de Compuestos de la invención como moduladores de receptores de opioides μ , δ , κ y/o ORL-1, y especialmente moduladores de receptores de opioides μ y/o κ .

- 10 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores de opioides en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención.

- 15 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso de un Compuesto de la invención como analgésico para tratar o prevenir dolor; o como un agente para tratar o prevenir la abstinencia de alcohol o adicción a las drogas; o como un agente para tratar o prevenir trastornos adictivos; o como un agente para tratar una afección prurítica; o como un agente para tratar o prevenir estreñimiento; o como un agente para tratar o prevenir diarrea (siendo cada uno de dolor, abstinencia de alcohol, abstinencia de drogas, trastornos adictivos, prurito, estreñimiento y diarrea una "Afección").

- 20 La presente descripción proporciona además métodos de tratamiento o prevención de una afección, que comprende administrar a un paciente en necesidad de los mismos 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 no se limita a, dolor neuropático, dolor posoperatorio y dolor inflamatorio) y dolor quirúrgico). Los Compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de dolor crónico.

- 25 En otro aspecto, la presente descripción 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 el tratamiento o la prevención de una Afección en un paciente.

En otro aspecto, la presente descripción 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 de opioides. Preferentemente, el trastorno es sensible a modulación del receptor de opioides μ o el receptor de opioides κ , o a la modulación de una combinación de los mismos.

- 30 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de modulación de uno o más receptores de opioides en un paciente en necesidad de dicha modulación, que comprende administrar al paciente una cantidad moduladora de los receptores de opioides de un Compuesto de la invención.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona Compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una o más Afecciones en un paciente en necesidad de dicho tratamiento o prevención.

- 35 En otro aspecto, la presente descripción proporciona Compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de dolor en un paciente, tal como dolor agudo, dolor crónico (que incluye, pero no se limita a, dolor neuropático, dolor posoperatorio y dolor inflamatorio) o dolor quirúrgico.

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

- 40 En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de Compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores de opioides.

- 45 En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de Compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para modular uno o más receptores de opioides en un paciente. Preferentemente, se modula el receptor de opioides μ o κ , o se modulan tanto los receptores μ como κ .

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

En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una Afección en un paciente.

- 50 En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de dolor en un paciente, tal como dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica, que comprende un Compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención de un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores de opioides.

5 La presente invención proporciona además métodos de preparación de una composición farmacéutica, que comprenden 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 de la invención radiomarcados con ^1H , ^{11}C y ^{14}C , y el uso de tales compuestos como radioligandos para detectar la unión de un receptor de opioides en ensayos de cribado.

10 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de cribado de un compuesto candidato para la capacidad para unirse a un receptor de opioides, que comprende a) introducir una concentración fija de un compuesto radiomarcado de la invención al receptor en 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.

15 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 uso terapéutico.

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un método de preparación de Compuestos de la invención,

20 Realizaciones y ventajas adicionales de la descripción se expondrán, en parte, en la descripción que sigue, y fluirán a partir de la descripción, o pueden ser aprendidas por la práctica de la descripción. Las realizaciones y ventajas de la descripción se realizarán y obtendrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente mostrados en las reivindicaciones adjuntas.

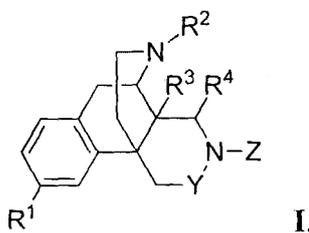
Debe entenderse que tanto el sumario anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y explicativo solo, y no son restrictivos de la invención como se reivindica.

25 Descripción detallada de la invención

Ciertos Compuestos de la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores de opioides (μ , δ , κ , ORL-1) tanto central como periféricamente, o ambos. La respuesta farmacodinámica puede atribuirse al compuesto tanto estimulando (agonizando) como inhibiendo (antagonizando) el uno o más receptores. Ciertos Compuestos de la invención puede antagonizar un receptor de opioides, mientras que también agonizan uno o varios de otros receptores. Los Compuestos de la invención que tienen actividad agonista pueden ser agonistas tanto completos como parciales.

30 Un aspecto de la invención 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:



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

R^1 es hidrógeno, OH, halógeno, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquenoiloxi o alquinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados; o -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, alcoxicarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados;

R^3 es hidrógeno, OH o halógeno; o alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados;

R^4 es hidrógeno; o

R^3 y R^4 forman juntos un enlace;

Z está seleccionado del grupo que consiste en

- a) hidrógeno,
- b) (cicloalquil)alquilo.
- c) (cicloalquenil)alquilo,
- d) arilalquilo,
- e) heteroarilalquilo,
- f) (heterociclo)alquilo,
- g) -alquil-C(=O)NR⁵R⁶,
- h) -alquil-C(=O)OR⁷,
- i) -C(=O)-alquil-NR⁸R⁹,
- j) -C(=O)-alquil-OR¹⁰, y
- k) cianoalquilo, en donde

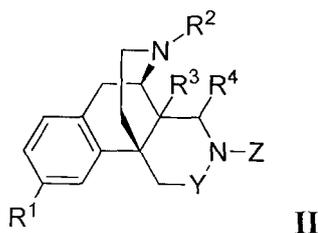
las porciones de cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo y aminocarbonilo; y

en donde R^5 - R^{10} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo, en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo y aminocarbonilo;

cada R^{11} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo; y

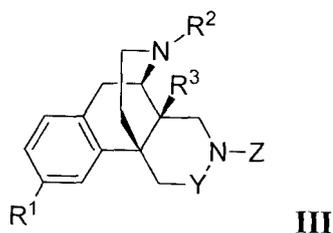
Y es C=O o CH₂.

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



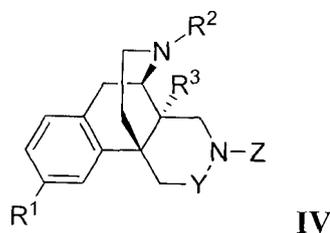
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 - R^4 , Z e Y son como se definieron para la fórmula I.

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



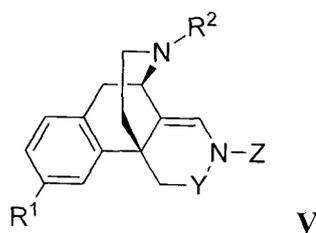
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 - R^3 , Z e Y son como se definieron para la fórmula I.

5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **IV**:



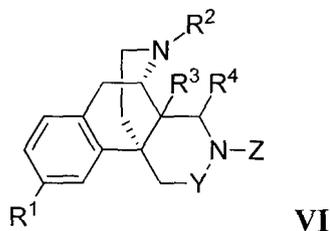
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 - R^3 , Z e Y son como se definieron para la fórmula I.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **V**:



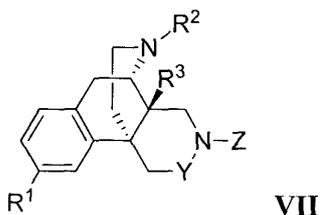
10 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 , Z e Y son como se definieron para la fórmula I.

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



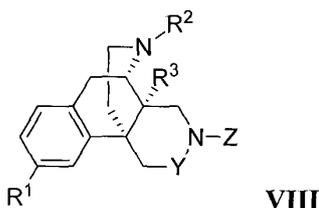
15 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 - R^4 , Z e Y son como se definieron para la fórmula I.

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



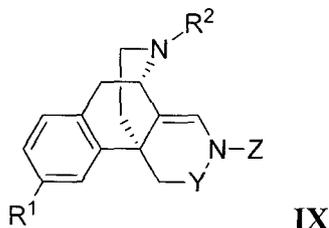
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 - R^3 , Z e Y son como se definieron para la fórmula I.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **VIII**:



5 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 - R^3 , Z e Y son como se definieron para la fórmula I.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **IX**:



10 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 , Z e Y son como se definieron para la fórmula I.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IX**, en donde R^1 es H, OH, halógeno, ciano, carboxi o aminocarbonilo (es decir, $-C(=O)NH_2$). En otra realización, R^1 es OH.

15 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IX**, en donde R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquiniloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados. En otra realización, R^1 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} o alquiniloxi C_{2-6} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquenilo C_{3-7} , en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{11} independientemente seleccionados. Grupos R^{11} útiles incluyen hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -carbonilo, y preferentemente hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil (C_{1-4})-amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo. En otra realización, R^1 es alcoxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} o alquiniloxi C_{2-6} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil (C_{1-4})-amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo. En otra realización, R^1 es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi o sec-butoxi sin sustituir, y ventajosamente R^1 es metoxi sin sustituir. En otra realización, R^1 es etenoxi, propenoxi, isopropenoxi, butenoxi o sec-butenoxi sin sustituir. En otra realización, R^1 es etinoxio, propinoxio, butinoxio o 2-butenoxio sin sustituir.

35

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde R^1 es alcoxi C_{1-6} sin sustituir u OH, y preferentemente alcoxi C_{1-4} sin sustituir u OH.

5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde R^2 es hidrógeno o carboxamido. En este aspecto de la invención, preferentemente R^2 es hidrógeno, -CONH₂, -CON(H)-alquilo C_{1-4} , -CON(alquilo C_{1-4})₂ o -CON(H)Ph, y más preferentemente R^2 es hidrógeno.

10 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde R^2 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 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados. En una realización, R^2 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}), cicloalqueno C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C_{1-4}), aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo (C_{1-4}), alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, aril C_{6-10} -alcoxi (C_{1-4})-carbonilo o heteroaril de 5 o 6 miembros-alcoxi (C_{1-4})-carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalqueno C_{3-7} , en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{11} independientemente seleccionados. Grupos R^{11} útiles son aquellos descritos anteriormente a propósito de R^1 . En otra realización, R^2 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, (cicloalquil) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}), (cicloalqueno) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C_{1-4}), aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo (C_{1-4}), alquil C_{1-4} -carbonilo, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, aril C_{6-10} -alcoxi (C_{1-4})-carbonilo o heteroaril de 5 o 6 miembros-alcoxi (C_{1-4})-carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo, y preferentemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halógeno, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxi, etoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

35 En otra realización, R^2 es (cicloalquil) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}) o (cicloalqueno) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}), y especialmente (cicloalquil) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}), tal como ciclopropilalquilo (C_{1-4}), ciclobutilalquilo (C_{1-4}), ciclopentilalquilo (C_{1-4}) o ciclohexilalquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo, y preferentemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halógeno, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxi, etoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. Preferentemente, R^2 es ciclopropilalquilo (C_{1-4}) sin sustituir. En otra realización, R^2 es (ciclopropil)metilo sin sustituir, 2-(ciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo.

En otra realización, R^2 es alquilo C_{1-6} sin sustituir, y preferentemente alquilo C_{1-4} sin sustituir, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, o terc-butilo, y más preferentemente metilo o etilo.

45 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde R^3 es hidrógeno.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde R^3 es OH o halógeno. En otra realización, R^3 es OH.

50 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde R^3 es alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados. En otra realización, R^3 es alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino o dialquil (C_{1-6})-amino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalqueno C_{3-7} , en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{11} independientemente seleccionados. Grupos R^{11} útiles son aquellos descritos anteriormente a propósito de R^1 . En otra realización, R^3 es alcoxi C_{1-6} sin sustituir o alcoxi C_{1-6} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado

del grupo que consiste en hidróxi, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-carbonilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en

- 5 a) hidrógeno,
 b) (cicloalquil)alquilo (C₁₋₆),
 c) (cicloalquenil)alquilo (C₁₋₆),
 d) arilalquilo (C₁₋₆),
 e) heteroarilalquilo (C₁₋₆),
 10 f) (heterociclo)alquilo (C₁₋₆),
 g) -alquil (C₁₋₆)-C(=O)NR⁵R⁶,
 h) -alquil (C₁₋₆)-C(=O)OR⁷,
 i) -C(=O)-alquil (C₁₋₆)-NR⁸R⁹,
 j) -C(=O)-alquil (C₁₋₆)-OR¹⁰, y
 15 k) cianoalquilo (C₁₋₆), en donde

las porciones de cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidróxi, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo; y

- 20 en donde R⁵-R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀, en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidróxi, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo.

- 25 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en

- a) hidrógeno,
 b) (cicloalquil C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆),
 c) (cicloalquenil C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆),
 d) aril C₆₋₁₂-alquilo (C₁₋₆),
 30 e) (heteroaril de 5 a 10 miembros)alquilo (C₁₋₆),
 f) (heterociclo de 3 a 10 miembros)alquilo (C₁₋₆),
 g) -alquil (C₁₋₆)-C(=O)NR⁵R⁶,
 h) -alquil (C₁₋₆)-C(=O)OR⁷,
 i) -C(=O)-alquil (C₁₋₆)-NR⁸R⁹,
 35 j) -C(=O)-alquil (C₁₋₆)-OR¹⁰, y
 k) -(CH₂)₁₋₆-CN, en donde

las porciones de cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidróxi, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo; y

- 40 en donde R⁵-R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidróxi, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino,

alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es hidrógeno.

5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es (cicloalquil)alquilo, preferentemente (cicloalquil)alquilo (C₁₋₆), más preferentemente (cicloalquil C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆), y más preferentemente (cicloalquil C₃₋₆)alquilo (C₁₋₄), y normalmente (cicloalquil C₃₋₆)metilo, (cicloalquil C₃₋₆)etilo o (cicloalquil C₃₋₆)propilo. En esta realización, la porción de cicloalquilo en cualquiera de los grupos (cicloalquil)alquilo definidos anteriormente está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo. Preferentemente, la porción de cicloalquilo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En una realización, la porción de cicloalquilo está sin sustituir o sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), amino, alquil C₁₋₂-amino, dialquil (C₁₋₂)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, hidroxilo, cloro, bromo, yodo, flúor, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y aminocarbonilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es (cicloalquenil)alquilo, preferentemente (cicloalquenil)alquilo (C₁₋₆), más preferentemente (cicloalquenil C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆), y más preferentemente (cicloalquenil C₃₋₆)alquilo (C₁₋₄), y normalmente (cicloalquenil C₃₋₆)metilo, (cicloalquenil C₃₋₆)etilo o (cicloalquenil C₃₋₆)propilo. En esta realización, la porción de cicloalquenilo en cualquiera de los grupos (cicloalquenil)alquilo definidos anteriormente está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo. Preferentemente, la porción de cicloalquenilo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En una realización, la porción de cicloalquenilo está sin sustituir o sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), amino, alquil C₁₋₂-amino, dialquil (C₁₋₂)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, cloro, bromo, yodo, flúor, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y aminocarbonilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es arilalquilo, preferentemente arilalquilo (C₁₋₆), más preferentemente aril C₆₋₁₂-alquilo (C₁₋₆), y más preferentemente aril C₆₋₁₂-alquilo (C₁₋₄). En una realización, Z es fenilalquilo (C₁₋₄), naftilalquilo (C₁₋₄), indenilalquilo (C₁₋₄) o bifenilalquilo (C₁₋₄), y preferentemente fenilalquilo (C₁₋₄), tal como bencilo y fenetilo. En esta realización, la porción de arilo en cualquiera de los grupos arilalquilo definidos anteriormente está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo. Preferentemente, la porción de arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En una realización, la porción de arilo está sin sustituir o sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), amino, alquil C₁₋₂-amino, dialquil (C₁₋₂)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, hidroxilo, cloro, bromo, yodo, flúor, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y aminocarbonilo. Preferentemente, en este aspecto de la invención, Z es un bencilo sin sustituir o bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es heteroarilalquilo, preferentemente heteroarilalquilo (C₁₋₆), más preferentemente (heteroaril de 5 a 10 miembros)alquilo (C₁₋₆), más preferentemente (heteroaril de 5 o 6 miembros)alquilo (C₁₋₄) y más preferentemente (heteroaril de 5 o 6 miembros)alquilo (C₁₋₄), tal como tetrazolilalquilo (C₁₋₄) (1H-tetrazol-1-ilo o 1H-tetrazol-5-ilo) y piridinilalquilo (C₁₋₄) (piridin-2-ilalquilo (C₁₋₄), piridin-3-ilalquilo (C₁₋₄) o piridin-4-ilalquilo (C₁₋₄)). En esta realización, la porción de heteroarilo en cualquiera de los grupos heteroarilalquilo definidos anteriormente está opcionalmente

sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo y aminocarbonilo. Preferentemente, la porción de heteroarilo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En una realización, la porción de heteroarilo está sin sustituir o sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), amino, alquil C₁₋₂-amino, dialquil (C₁₋₂)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, cloro, bromo, yodo, flúor, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y aminocarbonilo. En una realización, Z es heteroaril que contiene N de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₂), tal como 1H-tetrazol-1-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo y piridin-4-ilmetilo, que está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), carboxi y alcoxi C₁₋₄-carbonilo; y normalmente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), carboxi y alcoxi C₁₋₂-carbonilo. En otra realización, R¹ es heteroaril que contiene N de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), y especialmente heteroaril que contiene N-alquilo (C₁₋₂), tal como tetrazolilmetilo (1H-tetrazol-1-ilmetilo o 1H-tetrazol-5-ilmetilo) y piridinilmetilo (piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo o piridin-4-ilmetilo), en donde la porción de heteroarilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, bromo, yodo, cloro, trifluorometilo, carboxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es (heterociclo)alquilo, preferentemente (heterociclo)alquilo (C₁₋₆), más preferentemente (heterociclo de 3 a 10 miembros)alquilo (C₁₋₆), más preferentemente (heterociclo de 3 a 10 miembros)alquilo (C₁₋₄), y más preferentemente (heterociclo de 5 o 6 miembros)alquilo (C₁₋₄), tal como morfolin-4-ilalquilo (C₁₋₄). En esta realización, la porción de heterociclo en cualquiera de los grupos (heterociclo)alquilo definidos anteriormente está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo y aminocarbonilo. Preferentemente, la porción de heterociclo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En una realización, la porción de heteroarilo está sin sustituir o sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), amino, C₁₋₂ alquilamino, dialquil (C₁₋₂)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, cloro, bromo, yodo, flúor, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y aminocarbonilo. En una realización, Z es heterociclo que contiene N de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₂), tal como 4-morfolinilmetilo, que está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), carboxi y alcoxi C₁₋₄-carbonilo; y normalmente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), carboxi y alcoxi C₁₋₂-carbonilo. En otra realización, R¹ es heterociclo que contiene N de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), y especialmente heterocicloalquilo (C₁₋₂), tal como 4-morfolinilmetilo, en donde la porción de heterociclo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, bromo, yodo, cloro, trifluorometilo, carboxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es -alquil-C(=O)NR⁵R⁶, en donde R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo, en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo y aminocarbonilo. En este aspecto de la invención, Z es preferentemente -alquil (C₁₋₆)-C(=O)NR⁵R⁶, en donde R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀, en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -alquil (C₁₋₆)-C(=O)NR⁵R⁶, en donde R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -alquil (C₁₋₄)-C(=O)NR⁵R⁶, en donde R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En una realización, R⁵ y R⁶ son

ambos hidrógeno. En otra realización, R^5 es hidrógeno y R^6 es alquilo o arilo opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente R^6 es como se definió anteriormente. En otra realización, Z es -alquil (C_{1-2})-C(=O)N(H) R^6 , en donde R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -alquil (C_{1-2})-C(=O)NH₂.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es -alquil-C(=O)OR⁷, en donde R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo, en donde los grupos alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo. En este aspecto de la invención, Z es preferentemente -alquil (C_{1-6})-C(=O)OR⁷, en donde R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo C_{6-10} , en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -alquil (C_{1-6})-C(=O)OR⁷, en donde R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -alquil (C_{1-4})-C(=O)OR⁷, en donde R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -alquil (C_{1-4})-C(=O)OR⁷, en donde R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es -C(=O)-alquil-NR⁸R⁹, en donde R⁸ y R⁹ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo, en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo. En este aspecto de la invención, Z es preferentemente -C(=O)-alquil (C_{1-6})-NR⁸R⁹, en donde R⁸ y R⁹ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo C_{6-10} , en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo y aminocarbonilo. Más preferentemente, Z es -C(=O)-alquil (C_{1-6})-NR⁸R⁹, en donde R⁸ y R⁹ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -C(=O)-alquil (C_{1-4})-NR⁸R⁹, en donde R⁸ y R⁹ están seleccionados cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo y aminocarbonilo. En una realización, R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno. En otra realización, R⁸ es hidrógeno y R⁹ es alquilo o arilo opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo; y preferentemente R⁹ es como se definió anteriormente. En otra realización, Z es -C(=O)-alquil (C_{1-2})-N(H)R⁹, en donde R⁹ es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -C(=O)-alquil (C_{1-2})-NR⁸R⁹, en donde R⁸ y R⁹ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z es -C(=O)-alquil-OR¹⁰, en donde R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo, en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo. En este aspecto de la invención, Z es preferentemente -C(=O)-alquil (C_{1-6})-OR¹⁰, en donde R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo C_{6-10} , en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -C(=O)-alquil (C_{1-6})-OR¹⁰, en donde R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada

uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -C(=O)-alquil (C₁₋₄)-OR¹⁰, en donde R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. En otra realización, Z es -C(=O)-alquil (C₁₋₄)-OR¹⁰, en donde R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo o etilo.

5
10 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en

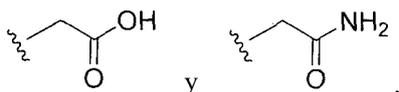
- g) -alquil (C₁₋₄)-C(=O)NR⁵R⁶,
- h) -alquil (C₁₋₄)-C(=O)OR⁷,
- i) -C(=O)-alquil (C₁₋₄)-NR⁸R⁹, y
- j) -C(=O)-alquil (C₁₋₄)-OR¹⁰, en donde

15 R⁵-R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo. Preferentemente, en este aspecto de la invención, Z está seleccionado del grupo que consiste en

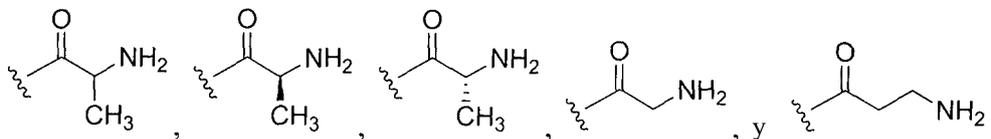
- 20 g) -alquil (C₁₋₂)-C(=O)NH₂,
- h) -alquil (C₁₋₂)-C(=O)OR⁷,
- i) -C(=O)-alquil (C₁₋₂)-NR⁸R⁹, y
- j) -C(=O)-alquil (C₁₋₂)-OR¹⁰, en donde

25 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo o etilo.

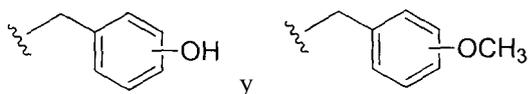
En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en



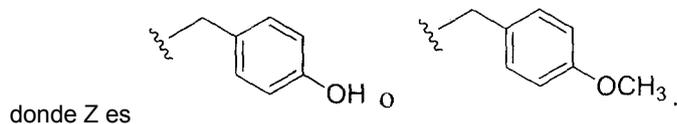
30 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en



En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en



35 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en



En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IV** y **VI-VIII**, en donde R^4 es hidrógeno.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I, II, V, VI** y **IX**, en donde R^3 y R^4 forman juntos un enlace.

- 5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IX**, en donde Y es C=O.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IX**, en donde Y es CH_2 .

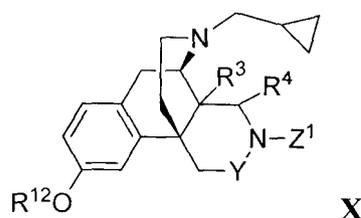
- 10 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IV** y **VI-VIII**, en donde Y es C=O y R^4 es hidrógeno.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IV** y **VI-VIII**, en donde Y es CH_2 y R^4 es hidrógeno.

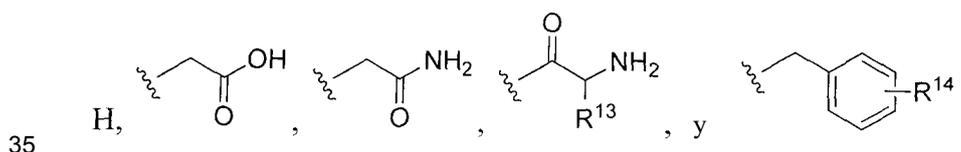
- 15 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IX**, y especialmente la fórmula **III**, en donde Y es C=O, R^1 es OH o alcoxi C_{1-6} sin sustituir; R^2 es ciclopropilalquilo (C_{1-4}), ciclobutilalquilo (C_{1-4}), ciclopentilalquilo (C_{1-4}) o ciclohexilalquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo; R^3 es hidrógeno u OH; y R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En esta realización, R^2 es preferentemente ciclopropilalquilo (C_{1-4}) sin sustituir.

- 20 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas **I-IX**, y especialmente la fórmula **III**, en donde Y es CH_2 , R^1 es OH o alcoxi C_{1-6} sin sustituir; R^2 es ciclopropilalquilo (C_{1-4}), ciclobutilalquilo (C_{1-4}), ciclopentilalquilo (C_{1-4}) o ciclohexilalquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo; R^3 es hidrógeno u OH; y R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En esta realización, R^2 es preferentemente ciclopropilalquilo (C_{1-4}) sin sustituir.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de fórmula **I**, en donde R^2 es (ciclopropil)metilo, representado por la fórmula **X**

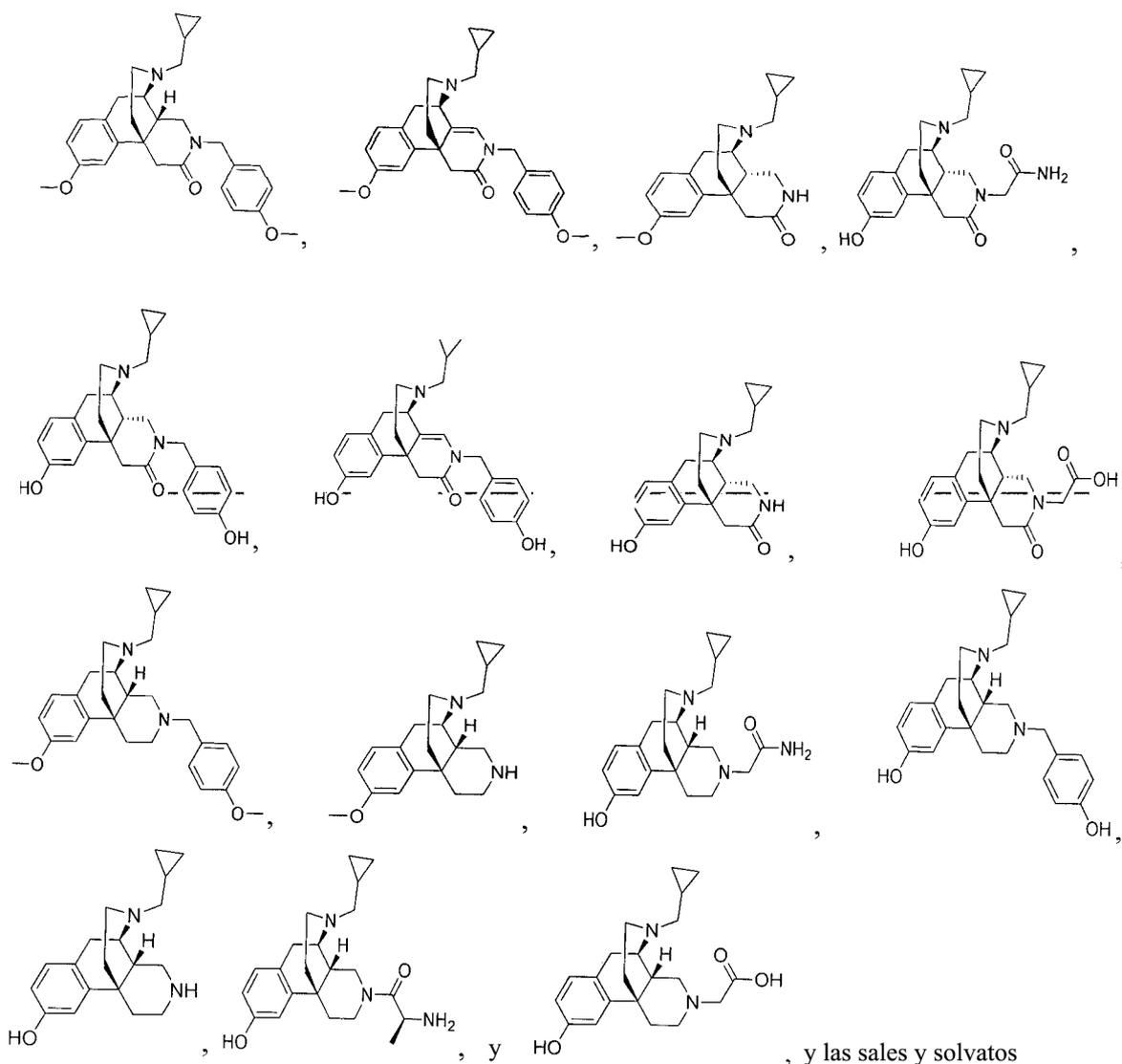


- 30 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^{12} es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo; R^3 y R^4 son ambos hidrógeno o R^3 y R^4 forman juntos un enlace; Y es C=O o CH_2 ; y Z^1 está seleccionado del grupo que consiste en



en donde R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-2}), alcoxi C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} -carbonilo y aminocarbonilo.

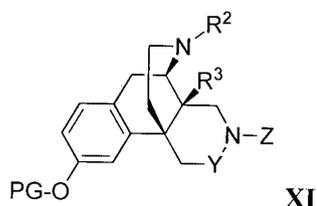
En otra realización, los Compuestos de la invención incluyen:



farmacéuticamente aceptables de los mismos

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX, en donde R¹ es -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo.

- 5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de fórmula I, representados por la fórmula XI:



en donde R², R³, Z e Y son como se definieron para la fórmula I. Definiciones adecuadas y preferibles para R², R³, Z e Y son aquellas descritas anteriormente para cualquiera de las fórmulas I-III.

- 10 Grupos protectores de hidroxilo adecuados para PG son muy conocidos e incluyen, por ejemplo, cualquier grupo protector de hidroxilo adecuado descrito en Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed., pp. 16-430 (J. Wiley & Sons, 2007), incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad. El término "grupo protector de hidroxilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo que bloquea (es decir, protege) la funcionalidad hidroxilo mientras que se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales o partes de la molécula. Aquellos expertos en la técnica estarán familiarizados con la selección, unión y

escisión de grupos protectores y apreciarán que se conocen en la técnica muchos grupos protectores diferentes, siendo la idoneidad de un grupo protector u otro dependiente del esquema sintético planeado. Grupos protectores de hidroxilo adecuados son en general capaces de ser selectivamente introducidos y eliminados usando condiciones de reacción suaves que no interfieren con otras porciones de los compuestos objeto. Estos grupos protectores pueden introducirse o eliminarse en una etapa conveniente usando métodos conocidos en la técnica. Las propiedades químicas de tales grupos, métodos para su introducción y eliminación se conocen en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., anteriormente. Pueden encontrarse grupos protectores de hidroxilo adicionales, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N.º 5.952.495, publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2008/0312411, documentos WO 2006/035195 y WO 98/02033, que se incorporan en el presente documento en sus totalidades. Grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen el grupo metoximetilo, tetrahidropiraniilo, terc-butilo, alilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, acetilo, pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn) y p-metoxibencilo.

Será evidente para un experto habitual en la técnica en vista de la presente descripción que ciertos grupos incluidos en las definiciones de -O-PG se superponen con las otras definiciones para R¹, tales como metoxi, terc-butoxi, etc., y, así, ciertos Compuestos de la invención que tienen grupos R¹ que incluyen grupos que actúan de protectores de grupos hidroxilo pueden ser farmacéuticamente activos como se describe en la presente memoria.

En una realización, el grupo protector de hidroxilo PG está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, acilo, sililo y carbonato, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

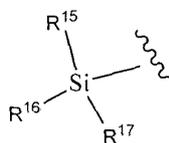
En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo alquilo, normalmente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y adecuadamente metilo o terc-butilo sin sustituir.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo arilalquilo. Grupos arilalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo sin sustituir, grupos bencilo sustituidos, tales como p-metoxibencilo, y naftilmetilo.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo heterociclo, tal como tetrahidropiraniilo sin sustituir o tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituido.

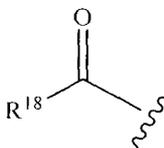
En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo (heterociclo)alquilo. Grupos (heterociclo)alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, grupos 4-morfolinilalquilo (C₁₋₄), tales como, 2-(4-morfolinil)etilo.

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



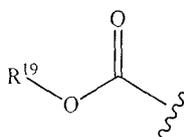
en donde R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo sililo es trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o tri-isopropilsililo.

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



en donde R¹⁸ es alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. El grupo acilo puede ser, por ejemplo, alquil C₁₋₄-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. El término "carbonato" como se emplea en el presente documento se refiere a la siguiente estructura:



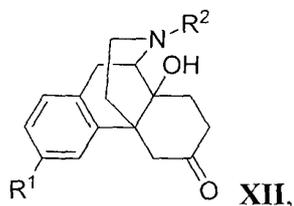
en donde R¹⁹ es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Normalmente, R¹⁹ es alquilo C₁₋₁₀ (p. ej., 2,4-dimetilpent-3-ilo), alquenoilo

C₂₋₆ (p. ej., etenilo o prop-2-enilo, es decir, alilo), cicloalquilo C₃₋₁₂ (p. ej., adamantilo), fenilo o bencilo.

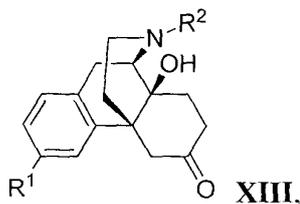
El término "grupo protector de amina", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo que bloquea (es decir, protege) la funcionalidad amina mientras que se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales o partes de la molécula. Aquellos expertos en la técnica estarán familiarizados con la selección, unión y escisión de grupos protectores de amina y apreciarán que muchos grupos protectores diferentes son conocidos en la materia, siendo la idoneidad de un grupo protector u otro dependiente del esquema sintético particular planeado. Están disponibles para consulta tratados sobre la materia, tales como Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed. (J. Wiley & Sons, 2007), incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad. Grupos protectores de amina adecuados incluyen grupos -CH₂-O-(CH₂)₂-Si(CH₃)₃, carbobenciloxi (Cbz), terc-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benzoílo (Bz), acetilo (Ac), carbamato, tosilo (Ts) y bencilo (Bn).

La presente invención también se refiere a la preparación de productos intermedios para preparar Compuestos de la invención. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de compuestos de una cualquiera de las fórmulas **XVIII-XIX**, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

15 (a) hacer reaccionar una morfina cetona adecuada, tal como un compuesto de fórmula **XII**

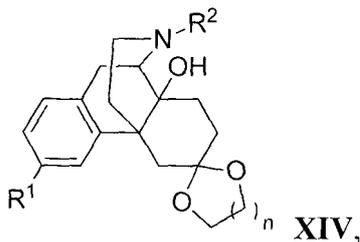


y preferentemente un compuesto de fórmula **XIII**

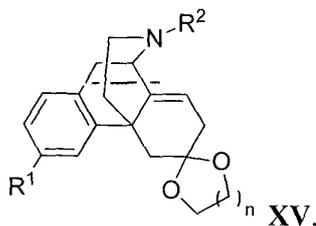


en donde R¹ y R² son como se definieron anteriormente,

20 con un diol HO-CH₂-(CH₂)_n-OH, en donde n es al menos 1, en presencia de un ácido para proporcionar un compuesto de fórmula **XIV**

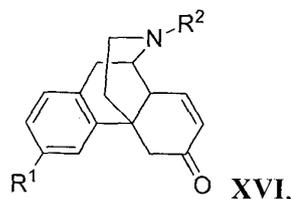


(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **XIV** con un agente deshidratante para proporcionar un compuesto de fórmula **XV**

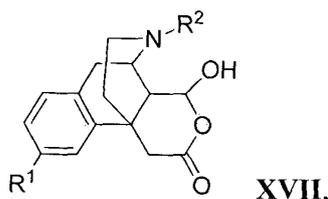


25

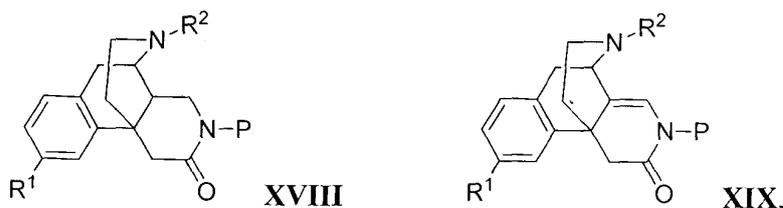
(c) tratar el compuesto de fórmula **XV** con un ácido para obtener un compuesto de fórmula **XVI**



(d) oxidar el compuesto de fórmula **XVI** para obtener un compuesto de fórmula **XVII**



5 (e) realizar una aminación reductora en el compuesto de fórmula **XVII** para obtener compuestos de fórmula **XVIII** y fórmula **XIX**



10 en donde P es un grupo protector de amina. Los compuestos de las fórmulas **XVIII** y **XIX** pueden además desprotegerse y funcionalizarse usando métodos convencionales en la técnica (tales como aquellos descritos en los ejemplos más adelante) para obtener los Compuestos de la invención. Condiciones adecuadas a modo de ejemplo para las reacciones anteriores se describen a propósito de los Esquemas 1 y 2 más adelante. En una realización, n es 1, 2 o 3.

15 En una realización, R² es ciclopropilalquilo (C₁₋₄), ciclobutilalquilo (C₁₋₄), ciclopentilalquilo (C₁₋₄) o ciclohexilalquilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-carbonilo. En otra realización, R¹ es OH o alcoxi C₁₋₄ sin sustituir. En otra realización, R³ es H u OH.

Sustituyentes opcionales unidos a anillos de arilo, fenilo y heteroarilo toman cada uno el sitio de un átomo de hidrógeno que de otro modo estaría presente en cualquier posición en los anillos de arilo, fenilo o heteroarilo.

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

25 Grupos alquilo útiles están seleccionados de grupos alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal y cadena ramificada. Grupos alquilo C₁₋₁₀ 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, grupos alquilo útiles están seleccionados grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal y grupos alquilo C₃₋₆ de cadena ramificada. Grupos alquilo C₁₋₆ típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, entre otros. En una realización, grupos alquilo útiles están seleccionados grupos alquilo C₂₋₆ de cadena lineal y grupos alquilo C₃₋₆ de cadena ramificada. Grupos alquilo C₂₋₆ típicos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, entre otros. En una realización, grupos alquilo útiles están seleccionados de grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal y grupos alquilo C₃₋₄ de cadena ramificada. Grupos alquilo C₁₋₄ típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo e *iso*-butilo.

30

35

Grupos alqueno útiles están seleccionados de grupos alqueno C_{2-6} de cadena lineal y cadena ramificada, preferentemente alqueno C_{2-4} . Grupos alqueno C_{2-6} típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo y hexenilo. Grupos alqueno C_{2-4} típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y sec-butenilo.

- 5 Grupos alquino útiles están seleccionados de grupos alquino C_{2-6} de cadena lineal y cadena ramificada, preferentemente alquino C_{2-4} . Grupos alquino C_{2-6} típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo y hexinilo. Grupos alquino C_{2-4} típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo y 2-butinilo.

- 10 Grupos haloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente, y preferentemente grupos alquilo C_{1-6} , y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-4} mencionados anteriormente, sustituidos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo (p. ej., 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 Grupos hidroxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-6} mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-4} mencionados anteriormente, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, tales como grupos monohidroxialquilo y dihidroxialquilo (p. ej., 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-hidroxi-1-metilpropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo).

- 20 Grupos cicloalquilo útiles están seleccionados de grupos de hidrocarburo cíclico saturado que contienen 1, 2 o 3 anillos que tienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C_3-C_{12}) o el número de carbonos designado. En una realización, el cicloalquilo tiene uno o dos anillos. En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_3-C_8 . En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-7} . En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-6} . Grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina y adamantilo.

- 30 Grupos cicloalqueno útiles están seleccionados de grupos de hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado (es decir, que contienen, p. ej., uno o dos dobles enlaces) que contienen 1, 2 o 3 anillos que tienen 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono (es decir, cicloalqueno C_4-C_{12}) o el número de carbonos designado. En una realización, el cicloalqueno tiene uno o dos anillos. En otra realización, el cicloalqueno es un cicloalqueno C_3-C_8 . En otra realización, el cicloalqueno es un cicloalqueno C_{3-7} . En otra realización, el cicloalqueno es un cicloalqueno C_{3-6} . En una realización, el grupo cicloalqueno contiene un doble enlace. Grupos cicloalqueno a modo de ejemplo que contienen un doble enlace incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclodecenilo y ciclodecenilo. En otra realización, el grupo cicloalqueno contiene dos dobles enlaces. Preferentemente, los grupos cicloalqueno que contienen dos dobles enlaces tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono (es decir, cicloalcadienilo C_5-C_{12}). Grupos cicloalqueno a modo de ejemplo que tienen dos dobles enlaces incluyen ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, ciclooctadienilo, ciclodecadienilo y ciclodecadienilo.

- 40 Grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi y deciloxi), preferentemente con uno de los grupos alquilo C_{1-6} , y preferentemente con uno de los grupos alquilo C_{1-4} .

Grupos alquenoiloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alqueno C_{2-6} , y preferentemente con uno de los grupos alqueno C_{2-4} , mencionados anteriormente (p. ej., eteniloxi, propeniloxi, isopropeniloxi, buteniloxi, sec-buteniloxi, penteniloxi y hexeniloxi).

- 45 Grupos alquinoiloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquino C_{2-6} , preferentemente con uno de los grupos alquino C_{2-4} , mencionados anteriormente (p. ej., etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, 2-butiniloxi, pentiniloxi y hexiniloxi).

- 50 Grupos alcoxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-6} mencionados anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos alcoxi mencionados anteriormente (p. ej., 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).

- 55 Grupos haloalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos haloalquilo C_{1-10} , y preferentemente uno de los grupos haloalquilo C_{1-6} , mencionados anteriormente (p. ej., fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi).

Grupos (cicloalquil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-6} mencionados anteriormente, sustituidos con cualquiera de los

grupos cicloalquilo mencionados anteriormente (p. ej., (ciclopropil)metilo, 2-(ciclopropil)etilo, (ciclopropil)propilo, (ciclobutil)metilo, (ciclopentil)metilo y (ciclohexil)metilo).

5 Grupos (cicloalquenoil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquenoil mencionados anteriormente (p. ej., (ciclobutenil)metilo, 2-(ciclobutenil)etilo, (ciclobutenil)propilo, (ciclopentenil)metilo, (ciclohexenil)metilo y (ciclopentadienil)metilo).

Grupos arilo útiles son arilo C₆₋₁₄, especialmente arilo C₆₋₁₀. Grupos arilo C₆₋₁₄ típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo, más preferentemente grupos fenilo, naftilo y bifenilo.

10 Grupos ariloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos arilo mencionados anteriormente (p. ej., fenoxi).

Grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente (p. ej., bencilo y fenetilo).

15 Grupos arilalquenoil útiles incluyen cualquiera de los grupos alquenoil C₂₋₆ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente (p. ej., feniletlenilo).

Grupos arilalquinoil útiles incluyen cualquiera de los grupos alquinoil C₂₋₆ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente (p. ej., feniletlenilo).

20 Grupos aralquiloxi o arilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos arilalquilo mencionados anteriormente (p. ej., benciloxi).

Grupos (arilalcoxi)carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos arilalcoxi mencionados anteriormente (p. ej., (benciloxi)carbonilo).

25 El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se emplea en el presente documento, se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos de anillo, con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica, y que contiene átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, o 4 átomos de nitrógeno. En una realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4*aH*-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo. Grupos heteroarilo típicos incluyen tienilo (p. ej., tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (p. ej., 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (p. ej., pirrol-1-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo y 1*H*-pirrol-3-ilo), imidazolilo (p. ej., imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo y 1*H*-imidazol-4-ilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazol-1-ilo y tetrazol-5-ilo), pirazolilo (p. ej., 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo y 1*H*-pirazol-5-ilo), piridilo (p. ej., piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (p. ej., pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (p. ej., tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (p. ej., isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (p. ej., oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (p. ej., 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 está seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

40 Grupos heteroarilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente (p. ej., (tien-2-ilo)metilo, 2-furilmetilo, (pirrol-1-ilo)metilo y 2-(1*H*-pirrol-2-ilo)etilo).

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

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

50 Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se usan en el presente documento para significar sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluir cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos 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 tanto un anillo no aromático saturado como insaturado. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede

55

5 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 está seleccionado independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El heterociclo de 3 a 7 miembros puede unirse mediante un átomo de nitrógeno o de carbono. Un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros puede unirse mediante un átomo de nitrógeno o de carbono. Ejemplos de los anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropirranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo y benzodiazepinas.

15 Grupos (heterociclo)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos heterocíclicos mencionados anteriormente (p. ej., (pirrolidin-2-il)metilo, (pirrolidin-1-il)metilo, (piperidin-1-il)metilo, (morfolin-4-il)metilo, (2-oxooxazolidin-4-il)metilo, 2-(2-oxooxazolidin-4-il)etilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il)metilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo y (2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo).

Como se emplea en esta memoria, el término "amino" o "grupo amino" se refiere a -NH₂.

20 Grupos aminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente, sustituidos con uno o más grupos amino.

Grupos alquilamino y dialquilamino útiles son -NHR²⁰ y -NR²⁰R²¹, respectivamente, en donde R²⁰ y R²¹ están seleccionados cada uno independientemente de un grupo alquilo C₁₋₁₀.

Como se emplea en esta memoria, el término "aminocarbonilo" se refiere a -C(=O)NH₂.

25 Grupos alquilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo, es decir, -C(=O)-, sustituido con cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente.

Grupos alcoxicarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos alcoxi mencionados anteriormente (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, iso-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo y pentiloxicarbonilo).

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

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

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

Como se emplea en esta memoria, el término "carboxamido" se refiere a un radical de fórmula -C(=O)NR²²R²³, en donde R²² y R²³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. Grupos carboxamido a modo de ejemplo incluyen -CONH₂, -CON(H)CH₃, -CON(CH₃)₂ y -CON(H)Ph.

40 Grupos alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo útiles son cualquiera de los grupos carboxamido mencionados anteriormente, donde R²² es H y R²³ es alquilo C₁₋₁₀ o donde R²² y R²³ están seleccionados cada uno independientemente de un alquilo C₁₋₁₀, respectivamente.

45 Como se emplea en esta memoria, el término "sulfonamido" se refiere a un radical de fórmula -SO₂NR²⁴R²⁵ en donde R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. Grupos sulfonamido a modo de ejemplo incluyen -SO₂NH₂, -SO₂N(H)CH₃ y -SO₂N(H)Ph.

Como se emplea en esta memoria, el término "tiol" se refiere a -SH.

Grupos mercaptoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente, sustituidos con un grupo -SH.

Como se emplea en esta memoria, el término "carboxi" se refiere a -COOH.

50 Grupos carboxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente, sustituidos con -COOH.

Como se emplea en esta memoria, los términos “hidroxilo” o “hidroxi” se refieren a -OH.

Como se emplea en esta memoria, el término “ciano” se refiere a -CN.

Grupos cianoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente, y preferentemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-6} mencionados anteriormente, sustituidos con un grupo CN.
5 Grupos cianoalquilo a modo de ejemplo incluyen $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$ y $-CH_2CH_2CH_2CN$.

Como se emplea en esta memoria, el término “nitro” se refiere a $-NO_2$.

Como se emplea en esta memoria, el término “ureido” se refiere a $-NH-C(=O)-NH_2$.

Como se emplea en esta memoria, el término “azido” se refiere a $-N_3$.

10 El término “temperatura ambiente”, como se emplea en esta memoria, significa la temperatura de los alrededores. La temperatura ambiente interior es la misma que la temperatura ambiente, que es de aproximadamente $20\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $25\text{ }^\circ\text{C}$.

15 El término “aproximadamente”, como se emplea en esta memoria a propósito de una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida, como es de esperar por el experto que hace la medición y que ejercita un nivel de cuidado proporcional al objetivo de medición y la precisión del equipo de medición. Normalmente, el término “aproximadamente” incluye el número citado $\pm 10\%$. Así, “aproximadamente 10” significa 9 a 11.

Como se emplea en esta memoria, el término “opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo que puede estar sin sustituir o sustituido.

20 Sustituyentes opcionales en grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indique de otro modo, incluyen uno o más grupos, normalmente 1, 2 o 3 grupos, independientemente seleccionados del grupo que consiste en los grupos halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), arilo, heterociclo, cicloalquilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilalquilo (C_{1-6}), arilalqueno (C_{2-6}), arilalquino (C_{2-6}), cicloalquilalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), carboxialquilo (C_{1-6}), alcoxialquilo (C_{1-6}), nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxil, tiol, alquilcarboniloxi, ariloxi, aralquilo (C_{1-6}), carboxamido, sulfonamido, azido, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi (C_{1-6}), carboxi, aminocarbonilo, (=O) y mercaptoalquilo (C_{1-6}) mencionados anteriormente. Sustituyentes opcionales preferidos
25 incluyen halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), hidroxil, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi (C_{1-6}) y amino.

30 Los Compuestos de la invención engloban todas las sales de los compuestos descritos de las fórmulas I-XI. La presente invención incluye preferentemente todas las no sales farmacéuticamente aceptables tóxicas de los mismos de los compuestos descritos. Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido inorgánico y orgánico y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina y similares; sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y
35 similares; sales de ácido orgánico tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácido tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares.

40 Pueden formarse sales de adición de ácido mezclando una disolución del compuesto particular de la presente invención con una disolución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético, o similares. Pueden formarse sales básicas mezclando una disolución del compuesto de la presente invención con una disolución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico, y similares.

45 Los compuestos de la invención también engloban solvatos de cualquiera de los compuestos descritos de las fórmulas I-XI. Los solvatos normalmente no alteran significativamente la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término “solvato”, como se emplea en esta memoria, es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente invención con una molécula de disolvente tal como, p. ej., un disolvato, monosolvato o hemisolvato, donde la
50 relación de molécula de disolvente con respecto a compuesto de la presente invención es aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, respectivamente. La asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, que incluyen enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato puede aislarse, tal como cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Así, “solvato” engloba tanto fase en disolución como solvatos aislables. Los compuestos de la invención pueden estar presentes
55 como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas de compuestos de

cualquiera de las fórmulas I-XI. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos donde la molécula de disolvente es agua. Los solvatos normalmente pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos se conoce 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. Preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos, y similares, se describen por E.C. van Tonder et al, AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1):Article 12 (2004), y A.L. Bingham et al., Chem. Commun.: 603-604 (2001). Un proceso de preparación no limitante típico de un solvato implicaría disolver un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI en un disolvente deseado (orgánico, agua, o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, luego enfriar la disolución a una tasa suficiente para formar cristales, y aislar los cristales por métodos conocidos, p. ej., filtración. Pueden usarse técnicas analíticas tales como espectroscopía infrarroja para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

Los compuestos de la invención pueden estar isotópicamente marcados (es decir, radio-marcados). Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente, y preferentemente ^3H , ^{11}C y ^{14}C . Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica en vista de esta descripción. Por ejemplo, pueden prepararse Compuestos de la invención trititados introduciendo tritio en el compuesto particular por deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor sustituido con halógeno adecuado de un Compuesto de la invención con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado tal como Pd/C en presencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos trititados pueden encontrarse en Filer, Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A), Capítulo 6 (1987). Pueden prepararse compuestos marcados con ^{14}C empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C .

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención, además de las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse como radioligandos para probar la unión de compuestos a un receptor de opioides. Por ejemplo, un compuesto radiomarcado de la invención puede usarse para caracterizar la unión específica de un compuesto de prueba o candidato al receptor. Ensayos de unión que utilizan tales compuestos radiomarcados pueden proporcionar una alternativa *in vitro* a la prueba en animales para la evaluación de relaciones estructura química-actividad. Por ejemplo, el ensayo de receptor puede realizarse a 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 de cribado de un compuesto candidato para la capacidad para unirse a un receptor de opioides, que comprende a) introducir una concentración fija de un compuesto radiomarcado de la invención al receptor en condiciones que permitan 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 descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas, tales como epímeros. Se indica que la presente invención engloba los usos de todas aquellas formas posibles, además de sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales pueden separarse según métodos conocidos para aquellos expertos habituales en la técnica en vista de la presente descripción. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan tanto los isómeros geométricos E como Z. Todos los tautómeros también pretenden estar englobados por la presente invención.

Como se emplea en esta memoria, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que se diferencian solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diaestereómeros).

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

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

El término "centro estereogénico" es un átomo, que lleva grupos de forma que un intercambio de dos grupos cualesquiera conduce a un estereoisómero.

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

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

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

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

El término “tratar” o “tratamiento” se refiere a administrar una terapia en una cantidad, manera o modo eficaz para mejorar una afección, síntoma o parámetro asociado a un trastorno o para prevenir la progresión de un trastorno, a tanto un grado estadísticamente significativo como a un grado detectable para un experto en la materia. Una cantidad eficaz, manera o modo puede variar dependiendo del sujeto y puede ajustarse al paciente.

Términos abiertos tales como “incluyen”, “que incluye”, “contienen”, “que contiene” y similares significan “que comprende”.

Como se emplea en esta memoria, compuestos que se unen a receptores e imitan los efectos reguladores de los ligandos endógenos se definen como “agonistas”. Compuestos que se unen a receptores y son solo parcialmente eficaces como agonistas se definen como “agonistas parciales”. Compuestos que se unen a un receptor pero no producen efecto regulador, sino que 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”, pp. 31-32, en Goodman & Gilman’s the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Ed. (J.G. Hardman, L.E. Limbird y A. Goodman-Gilman eds., 2001)).

En ciertas realizaciones, el Compuesto de la invención es un agonista en uno o más de los receptores de opioides μ , δ y/o κ . En ciertas realizaciones no limitantes, el Compuesto de la invención produce menos efectos secundarios y/o efectos secundarios menos graves que los compuestos de opioides analgésicos actualmente disponibles cuando se administran a dosis que producen niveles equivalentes de analgesia y/o antihiperalgia. En ciertas realizaciones, el Compuesto de la invención es un agonista en el receptor de opioides ORL-1.

En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede ser, pero no se limita a, un agonista de opioides μ , un opioide no analgésico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la Cox-II, un antiemético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente antineoplásico, o una mezcla de los mismos.

Los Compuestos de la invención se unen potentemente a los receptores de opioides μ y/o κ y/o δ y/o ORL-1. Los Compuestos de la invención pueden ser moduladores en los receptores de opioides μ y/o κ y/o δ y/o ORL-1, y por tanto los Compuestos de la invención pueden usarse/administrarse para tratar, mejorar o prevenir dolor.

En algunas realizaciones, los Compuestos de la invención son antagonistas de uno o más receptores de opioides. En otra realización, los Compuestos de la invención son antagonistas de los receptores de opioides μ y/o κ .

En algunas realizaciones, los Compuestos de la invención son agonistas parciales de uno o más receptores de opioides. En otra realización, los Compuestos de la invención son agonistas parciales de los receptores de opioides μ y/o κ .

En otras realizaciones, los Compuestos de la invención son agonistas de uno o más receptores de opioides. En otra realización, los Compuestos de la invención son agonistas de los receptores de opioides μ y/o κ .

En algunas realizaciones, los Compuestos de la invención tienen tanto: (i) actividad de antagonista en el receptor ORL-1; como (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores μ , δ y/o κ . En otras realizaciones, los Compuestos de la invención tienen tanto: (i) actividad de antagonista en el receptor ORL-1; como (ii) actividad agonista en el receptor μ . En otras realizaciones, los Compuestos de la invención tienen tanto: (i) actividad de antagonista en el receptor μ ; como (ii) actividad agonista en el receptor κ . En otras realizaciones, los Compuestos de la invención tienen: (i) actividad de antagonista en el receptor ORL-1; (ii) actividad de antagonista en el receptor μ ; y (iii) actividad agonista en el receptor κ . En otras realizaciones, los Compuestos de la invención tienen: (i) actividad de antagonista en el receptor μ ; (ii) actividad agonista en el receptor κ ; y (iii) actividad de antagonista en el receptor δ .

Los Compuestos de la invención que son antagonistas del receptor de opioides μ o agonistas del receptor de opioides κ , o ambos, puede usarse/administrarse para tratar o mejorar el estreñimiento. Los Compuestos de la invención que son agonistas del receptor de opioides μ pueden usarse/administrarse para tratar o mejorar diarrea.

Los Compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir dolor agudo, crónico (que incluye, pero no se limita a, dolor neuropático, dolor posoperatorio y dolor inflamatorio) o dolor quirúrgico. Ejemplos de dolor que pueden tratarse o prevenirse usando un Compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor del parto, dolor por infarto de miocardio, dolor pancreático, dolor por cólico, dolor posoperatorio, dolor por cefalea, dolor muscular, dolor artrítico y dolor asociado a una enfermedad periodontal, que incluye gingivitis y periodontitis.

El dolor agudo incluye, pero no se limita a, dolor perioperatorio, dolor posoperatorio, dolor postraumático, dolor agudo relacionado con enfermedad y dolor relacionado con procedimientos de diagnóstico, manipulaciones ortopédicas e infarto de miocardio. El dolor agudo en el ámbito perioperatorio incluye dolor debido a enfermedad

preexistente, procedimiento quirúrgico, p. ej., asociado a drenajes, tubos torácicos o nasogástricos, o complicaciones, o una combinación de fuentes relacionadas con enfermedad y relacionadas con procedimiento.

El dolor crónico incluye, pero no se limita a, dolor inflamatorio, dolor posoperatorio, dolor por cáncer, dolor por osteoartritis asociado a cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia aguda herpética y posherpética, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor por quemadura, y otras formas de neuralgia, síndromes de dolor neuropático e idiopático.

Los Compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir dolor asociado a inflamación o a una enfermedad inflamatoria en un paciente. Tal dolor puede surgir donde hay una inflamación de tejido del cuerpo que puede ser una respuesta inflamatoria local o una inflamación sistémica. Por ejemplo, un Compuesto de la invención puede usarse para tratar o prevenir dolor asociado a enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, rechazo de trasplante de órgano; lesión por reoxigenación resultante de trasplante de órganos (véase Grupp *et al.*, *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)) que incluye, pero no se limita a, trasplante de corazón, pulmón, hígado o riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, que incluyen artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades de los huesos asociadas a elevada resorción ósea; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; enfermedades pulmonares inflamatorias, tales como asma, síndrome disneico del adulto y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; enfermedades inflamatorias del ojo, que incluyen distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmítis simpática y endoftalmítis; enfermedad inflamatoria crónica de la encía, que incluye gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, que incluyen complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedad inflamatoria de la piel, que incluye esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, que incluyen enfermedades crónicas desmielinizantes del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielititis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunitarias, que incluyen diabetes mellitus de tipo I y tipo II; complicaciones diabéticas, que incluyen, pero no se limitan a, catarata diabética, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), gangrena de los pies, enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias, enfermedad arterial periférica, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetónico, úlceras de los pies, problemas de las articulaciones, y una complicación de la piel o de las membranas mucosas (tal como una infección, una mácula pretibial, una infección por *Candida* o necrobiosis lipoídica diabetorum), vasculitis por inmunocomplejos y lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedad inflamatoria del corazón, tal como cardiomiopatía, hipercolesterolemia por enfermedad cardíaca isquémica y arterosclerosis; además de diversas otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, que incluyen preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, traumatismo del cerebro y de la médula espinal, y cáncer. Los Compuestos de la invención también pueden usarse para tratar o prevenir dolor asociado a enfermedad inflamatoria que puede, por ejemplo, ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por choque por Gram-positivos o Gram-negativos, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia para el cáncer en respuesta a citocinas pro-inflamatorias, p. ej., choque asociado a citocinas pro-inflamatorias. Tal choque puede inducirse, p. ej., por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer.

Los Compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir dolor asociado a lesión nerviosa (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogéneo con una etiología poco clara. En el dolor crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor surge en general de lesión al tejido periférico o nervioso central. Los síndromes incluyen dolor asociado a lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, causalgia y distrofia simpática refleja y lumbago. El dolor crónico es diferente del dolor agudo porque los pacientes con dolor neuropático crónico sufren sensaciones de dolor anormales que pueden describirse como dolor espontáneo, ardor superficial continuo y/o dolor sordo profundo. El dolor puede ser provocado por hiperalgesia al calor, al frío y mecano-hiperalgesia o por alodinia al calor, al frío o mecano-alodinia.

El dolor neuropático crónico puede producirse por lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero no se limita a, dolor de traumatismo de los nervios periféricos, infección por virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de extremidades y vasculitis. El dolor neuropático también puede producirse por daño de los nervios de alcoholismo crónico, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias de vitamina. El accidente cerebrovascular (espinal o cerebral) y la lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer resulta de compresión del crecimiento tumoral de nervios adyacentes, cerebro o médula espinal. Además, los tratamientos del cáncer, que incluyen quimioterapia y radioterapia, pueden producir lesión de los nervios. El dolor neuropático incluye, pero no se limita a, dolor producido por lesión de los nervios tal como, por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.

Los Compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir dolor asociado a migraña que incluye, pero no se limita a, migraña sin aura ("migraña común"), migraña con aura ("migraña clásica"), migraña sin cefalea, migraña basilar, migraña hemipléjica familiar, infarto migrañoso y migraña con aura prolongada.

Los Compuestos de la invención también pueden usarse como un agente para tratar la abstinencia de la adicción al alcohol o adicción a las drogas; como un agente para tratar o prevenir trastornos adictivos; como un agente para tratar una afección prurítica; y en el tratamiento o mejora de estreñimiento y diarrea.

5 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas **I-X** definidas, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores de opioides (p. ej., cualquiera de los trastornos enumerados anteriormente) en un paciente que padece dicho trastorno.

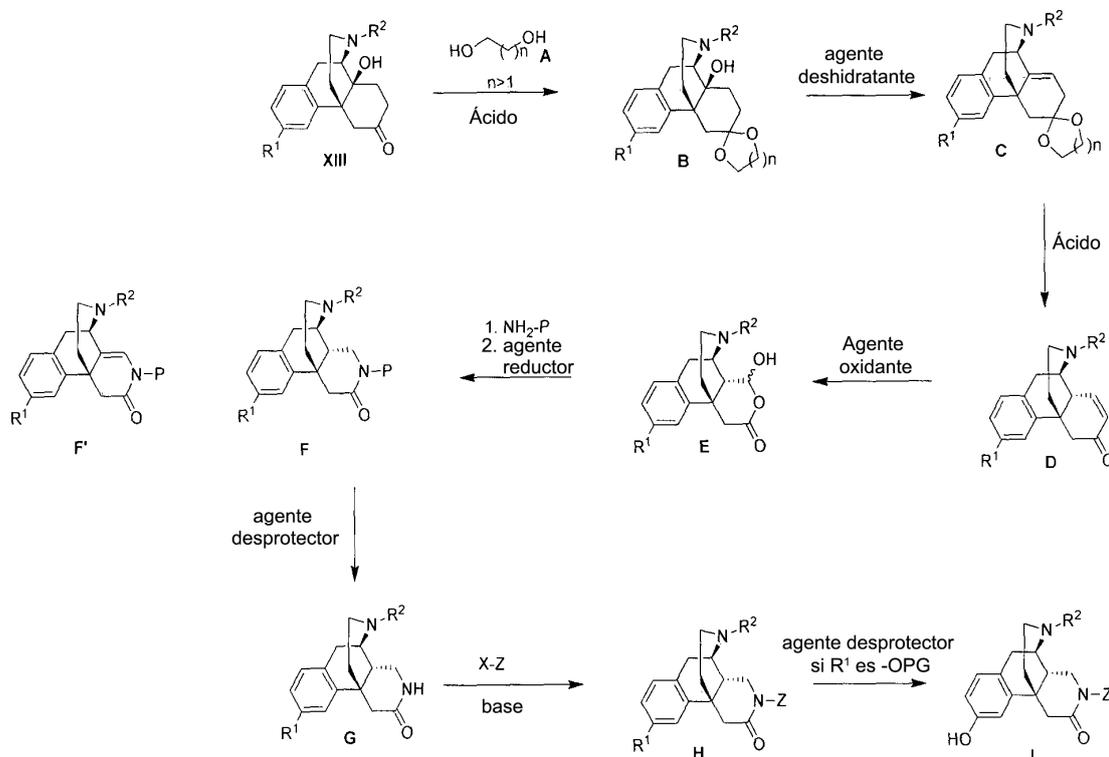
Además, la presente invención se refiere a un método de modulación, en particular activación, de uno o más receptores de opioides en un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo dicho método administrar al
10 paciente al menos un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas **I-X** definidas, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas **I-X** definidas, 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 de opioides, en un paciente en
15 necesidad del mismo.

Síntesis de compuestos

Los Compuestos de la invención pueden prepararse usando métodos conocidos para aquellos expertos en la técnica en vista de esta descripción, o por métodos ilustrativos mostrados en los siguientes esquemas. Por ejemplo, los
20 compuestos de las fórmulas **I-XI** donde Y es C=O pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1 a continuación. Los Compuestos de las fórmulas **I-XI** donde Y es CH₂ pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2 a continuación. Métodos de síntesis adicionales se describen e ilustran en los ejemplos de trabajo expuestos a continuación.

Esquema 1



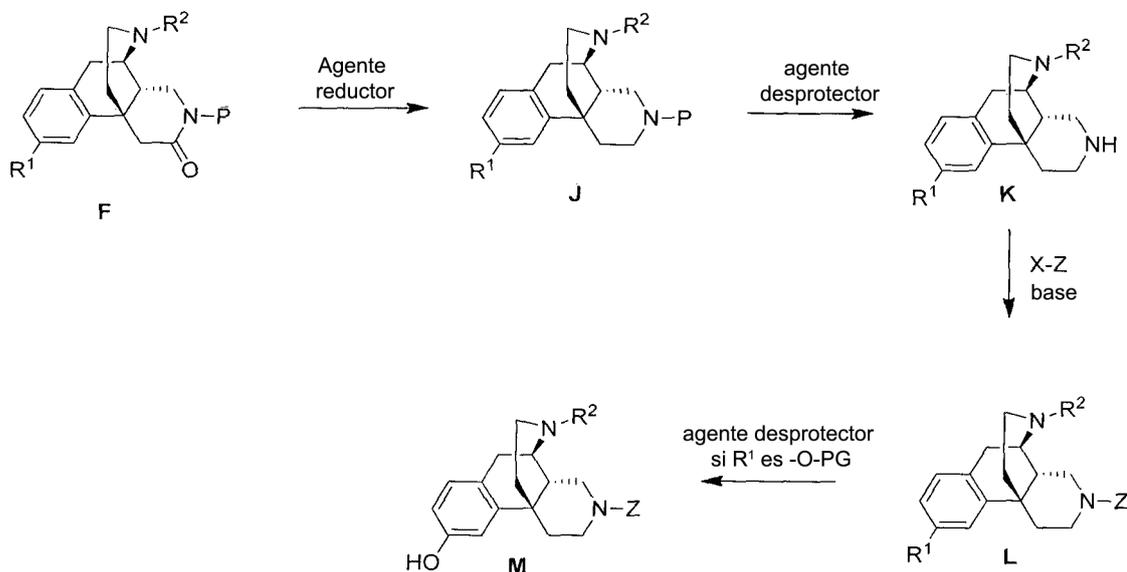
25 En el esquema 1, R¹, R² y Z son como se describieron para la fórmula I. Los compuestos de partida de fórmula **XIII** pueden prepararse, por ejemplo, como se describen en Hupp C. D., *et al.*, *Tetrahedron Letters* 51:2359-2361 (2010) e Ida Y., *et al.*, *Bioorganic & Medical Chemistry* 20:949-961 (2012). P es un grupo protector de amina. Grupos protectores de amina adecuados incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo (Bn). Grupos protectores de amina adecuados adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed. (J. Wiley & Sons, 2007).
30

Los compuestos de fórmula **XIII** pueden convertirse en el cetal **B** con un diol **A** adecuado, tal como etilenglicol, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a 130 °C. Otros ácidos adecuados para esta reacción son ácido acético, ácido sulfúrico, HCl y combinaciones de los mismos, en particular ácido acético conc., ácido sulfúrico conc. y HCl conc. La olefina **C** puede prepararse tratando el cetal **B** con un agente deshidratante adecuado, tal como cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado, tal como piridina, a 0 °C hasta temperatura ambiente. La olefina **C** puede convertirse en la enona **D** con un ácido adecuado, tal como HCl ac. al 20 %, a temperatura ambiente a 100 °C. Otros ácidos adecuados para esta reacción son ácido acético, ácido sulfúrico o combinaciones de los mismos, en particular ácido acético ac., ácido sulfúrico ac. y HCl ac. La enona **D** puede convertirse en el lactol **E** con un agente de oxidación adecuado, tal como ozono, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como metanol, a -78 °C hasta temperatura ambiente. Otros agentes de oxidación adecuados son OsO₄, NaIO₄ o combinaciones de los mismos. La lactama **F** protegida y la olefina **F'** pueden prepararse por aminación reductora en lactol **E** con una amina adecuada, tal como p-metoxibencilamina, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético, y un agente reductor adecuado, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como isopropilacetato, a temperatura ambiente. Grupos protectores de amina adecuados adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed. (J. Wiley & Sons, 2007).

La lactama **F** protegida puede convertirse en la lactama **G** libre con un agente desprotector adecuado, tal como ácido trifluoroacético, a 80 °C. La lactama **H** se prepara por alquilación de la lactama **G** libre con un haluro adecuado, tal como bromoacetnitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. El fenol **I** se prepara tratando la lactama **H** con un agente desprotector adecuado, tal como tribromoborano, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a -78 °C hasta temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula **IV** pueden prepararse análogamente a partir del isómero opuesto de un compuesto de la fórmula **III** anterior con respecto a R³, que puede prepararse, por ejemplo, como se describe en Polazzi J. O., *et al.*, *J. Med. Chem.* 23:174-179 (1980).

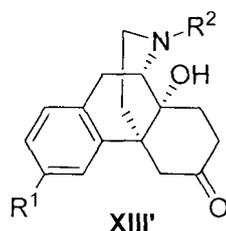
Esquema 2



En el esquema 2, R¹, R², Z y PG son como se definieron para la fórmula **I** anterior. La lactama **F** protegida puede convertirse en la piperidina **J** protegida con un agente reductor adecuado, tal como el complejo de borano-tetrahidrofurano, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente. La piperidina **K** libre puede prepararse por hidrogenólisis en la piperidina **J** protegida con un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como 10 % de ácido acético en metanol, a una presión adecuada tal como 50 psi. La piperidina **L** se prepara haciendo reaccionar la piperidina **K** libre con un haluro adecuado, tal como bromoacetnitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano. El fenol **M** se prepara tratando la amina **L** con un agente desprotector adecuado, tal como tribromoborano, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a -78 °C hasta temperatura ambiente.

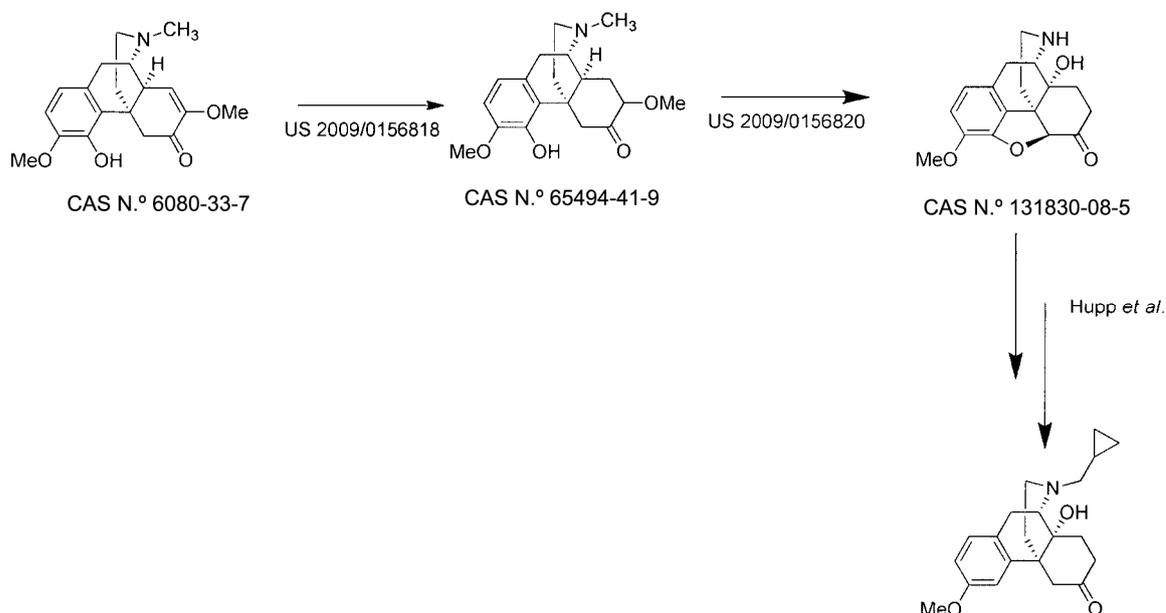
Los isómeros opuestos de los compuestos descritos en los Esquemas 1 y 2 pueden prepararse a partir de los

compuestos de fórmula XIII':



Los compuestos de fórmula XIII' pueden prepararse según los métodos descritos en la técnica, tales como, por ejemplo, en los documentos US 2009/0156818, US 2009/0156820, y Hupp C. D., et al. (arriba). Por consiguiente, por ejemplo, un compuesto de fórmula XIII', donde R¹ es OMe y R² es ciclopropilmetilo, puede prepararse como se describe en el Esquema 3 a partir de CAS N.º 6080-33-7:

Esquema 3



Protocolos de ensayo *in vitro*

10 **Procedimientos de ensayo de unión a receptores de opioides μ :** Ensayos de unión por desplazamiento de dosis de radioligando para receptores de opioides μ usaron [³H]-diprenorfina 0,3 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT), con 5 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500 μ l de tampón de unión (MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, 5 % de DMSO, HEPES 50 mM, pH 7,4). Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona sin marcar. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 2 horas a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida sobre placas filtrantes Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), previamente empapadas en 0,5 % de polietilenimina usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT), seguido de realizar tres lavados por filtración con 500 μ l de tampón de unión frío en hielo. Las placas filtrantes se secaron posteriormente a 50 °C durante 2-3 horas. Se añadió mezcla de centelleo BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) (50 μ l/pocillo), y las placas se contaron usando un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste a curva de competición por un sitio en GraphPad PRISM™ v. 3.0 o superior (San Diego, Calif.), o una función interna para el ajuste a curva de competición por un sitio.

15 **Datos de unión a receptores de opioides μ :** En general, cuanto más bajo sea el valor de K_i, más eficaces serán los Compuestos de la invención en el tratamiento o la prevención de dolor u otra Afección. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 o menos para unirse a receptores de opioides μ . Normalmente, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 1000 o menos para unirse a receptores de opioides μ . En una realización, los Compuestos de la invención presentan

una K_i (nM) de aproximadamente 300 o menos para unirse a receptores de opioides μ . En otra realización, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 100 o menos para unirse a receptores de opioides μ . En otra realización, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos para unirse a receptores de opioides μ . En otra realización adicional, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 1 o menos para unirse a receptores de opioides μ . En otra realización adicional, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 o menos para unirse a receptores de opioides μ .

Procedimientos de ensayo funcional de receptores de opioides μ : Se realizaron ensayos funcionales de [35 S]GTP γ S usando membranas de receptores μ recién descongeladas preparadas internamente a partir de una línea celular que expresa el receptor de opioides μ recombinante, en una referencia de células HEK-293, CHO o U-2 OS, o compradas de una fuente comercial (Perkin Elmer, Shelton, CT; o DiscovRx, Fremont, CA). Las reacciones de ensayo se prepararon añadiendo secuencialmente los siguientes reactivos a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) sobre hielo (concentraciones finales indicadas): proteína de membrana (0,026 mg/ml), saponina (10 mg/ml), GDP (3 mM) y [35 S]GTP γ S (0,20 nM; Perkin Elmer, Shelton, CT). La disolución de membrana preparada (190 μ l/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10 μ l de disoluciones madre concentradas 20x del agonista [D-Ala², N-metil-Phe⁴ Gly-ol⁵]-encefalina (DAMGO) preparadas en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Las placas se incubaron durante 30 min a aproximadamente 25 °C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida sobre placas filtrantes Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de tres lavados por filtración con 200 μ l de tampón de lavado frío en hielo (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas filtrantes se secaron posteriormente a 50 °C durante 2-3 horas. Se añadió mezcla de centelleo BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) (50 μ l/pocillo) y las placas se contaron usando un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste a curva de dosis-respuesta sigmoide en GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste a curva de dosis-respuesta sigmoide no lineal.

Datos funcionales de receptores de opioides μ : CE₅₀ de GTP μ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor de opioides μ . Normalmente, los Compuestos de la invención presentan una CE₅₀ de GTP μ (nM) de aproximadamente 5000 o menos. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan CE₅₀ de GTP μ (nM) de aproximadamente 2000 o menos; o aproximadamente 1000 o menos; o aproximadamente 100 o menos; o aproximadamente 10 o menos; o aproximadamente 1 o menos; o aproximadamente 0,1 o menos.

E_{máx} de GTP μ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por DAMGO, un agonista de μ estándar. En general, el valor de E_{máx} de GTP μ (%) mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir dolor u otras Afecciones. Normalmente, los Compuestos de la invención presentan E_{máx} de GTP μ (%) superior a aproximadamente el 10 %; o superior a aproximadamente el 20 %. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan E_{máx} de GTP μ (%) superior a aproximadamente el 50 %; o superior a aproximadamente el 65 %; o superior a aproximadamente el 75 %; o superior a aproximadamente el 85 %; o superior a aproximadamente el 100 %.

Procedimientos de ensayo de unión a receptores de opioides κ : Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresaban el receptor de opioides kappa (κ) humano (clonado internamente) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/10 cm de placa), seguido de homogenización con un molinillo de tejido/pistilo de teflón. Las membranas se recogieron por centrifugación a 30.000 x g durante 15 min a 4 °C y los sedimentos se resuspendieron en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Se almacenaron alícuotas de membranas de receptores κ a -80 °C.

Los ensayos de desplazamiento de dosis de radioligando usaron [3 H]-U69.593 0,4 nM (GE Healthcare, Piscataway, NJ; 40 Ci/mmol) con 15 μ g de proteína de membrana (receptor de opioides κ recombinante expresado en células HEK 293; preparación interna) en un volumen final de 200 μ l de tampón de unión (5 % de DMSO, base Trizma 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de naloxona 10 μ M sin marcar o U69.593. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 hora a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida sobre placas filtrantes Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente empapadas en 0,5 % de polietilenimina (Sigma). La recogida se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de cinco lavados por filtración con 200 μ l de tampón de unión frío en hielo. Las placas filtrantes se secaron posteriormente a 50 °C durante 1-2 horas. Se añadieron cincuenta μ l/pocillo de mezcla de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos de unión a receptores de opioides κ : En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) para receptores κ de aproximadamente 10.000 o más (que, para los fines de la presente invención, se interpreta como que no tienen unión a los receptores κ). Ciertos Compuestos de la invención presentan una K_i (nM)

de aproximadamente 20.000 o menos para receptores κ . En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o aproximadamente 5000 o menos; o aproximadamente 1000 o menos; o aproximadamente 500 o menos; o aproximadamente 450 o menos; o aproximadamente 350 o menos; o aproximadamente 200 o menos; o aproximadamente 100 o menos; o aproximadamente 50 o menos; o aproximadamente 10 o menos; o aproximadamente 1 o menos; o aproximadamente 0,1 o menos para receptores κ .

Procedimientos de ensayo funcional de receptores de opioides κ : Se realizaron ensayos funcionales de [35 S]GTP γ S del siguiente modo. Se preparó disolución de membranas de receptores de opioides κ por adición secuencial de concentraciones finales de 0,026 μ g/ μ l de proteína de membrana κ (internamente), 10 μ g/ml de saponina, GDP 3 μ M y [35 S]GTP γ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl $_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) sobre hielo. La disolución de membrana preparada (190 μ l/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10 μ l de disoluciones madre concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25 °C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida sobre placas filtrantes Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados por filtración con 200 μ l de tampón de unión frío en hielo (NaH $_2$ PO $_4$ 10 mM, Na $_2$ HPO $_4$ 10 mM, pH 7,4). Las placas filtrantes se secaron posteriormente a 50 °C durante 2-3 horas. Se añadieron cincuenta μ l/pocillo de mezcla de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos funcionales de receptores de opioides κ : CE $_{50}$ de GTP κ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor κ . Ciertos Compuestos de la invención presentan una CE $_{50}$ de GTP κ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función de receptores de opioides κ . En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan una CE $_{50}$ de GTP κ (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o aproximadamente 5000 o menos; o aproximadamente 2000 o menos; o aproximadamente 1500 o menos; o aproximadamente 1000 o menos; o aproximadamente 600 o menos; o aproximadamente 100 o menos; o aproximadamente 50 o menos; o aproximadamente 25 o menos; o aproximadamente 10 o menos; o aproximadamente 1 o menos; o aproximadamente 0,1 o menos.

E $_{m\acute{a}x}$ de GTP κ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por U69.593. Ciertos Compuestos de la invención presentan E $_{m\acute{a}x}$ de GTP κ (%) superior a aproximadamente el 1 %; o superior a aproximadamente el 5 %; o superior a aproximadamente el 10 %; o superior a aproximadamente el 20 %. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan E $_{m\acute{a}x}$ de GTP κ (%) superior a aproximadamente el 50 %; o superior a aproximadamente el 75 %; o superior a aproximadamente el 90 %; o superior a aproximadamente el 100 %.

Procedimientos de ensayo de unión a receptores de opioides δ : Se realizaron procedimientos de ensayo de unión a receptores de opioides δ del siguiente modo. Ensayos por desplazamiento de dosis de radioligando usaron [3 H]-Naltrindol 0,3 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT; 33,0 Ci/mmol) con 5 μ g de proteína de membrana (Perkin Elmer, Shelton, CT) en un volumen final de 500 μ l de tampón de unión (MgCl $_2$ 5 mM, 5 % de DMSO, base Trizma 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de naloxona 25 μ M sin marcar. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 hora a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida sobre placas filtrantes Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente empapadas en 0,5 % de polietilimina (Sigma). La recogida se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de cinco lavados por filtración con 500 μ l de tampón de unión frío en hielo. Las placas filtrantes se secaron posteriormente a 50 °C durante 1-2 horas. Se añadieron cincuenta μ l/pocillo de mezcla de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos de unión a receptores de opioides δ : En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) para receptores δ de aproximadamente 10.000 o más (que, para los fines de la presente invención, se interpreta como que no tienen unión a los receptores δ). Ciertos Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para receptores δ . En una realización, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 9000 o menos para receptores δ . En otra realización, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 7500 o menos; o de aproximadamente 6500 o menos; o de aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 3000 o menos; o de aproximadamente 2500 o menos para receptores δ . En otra realización, los Compuestos de la invención presentan una K_i (nM) de aproximadamente 1000 o menos; o de aproximadamente 500 o menos; o de aproximadamente 350 o menos; o de aproximadamente 250 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 10 o menos para receptores δ .

Procedimientos de ensayo funcional de receptores de opioides δ : Se realizaron ensayos de unión funcionales de [35 S]GTP γ S del siguiente modo. Se preparó disolución de membranas de receptores de opioides δ por adición secuencial de concentraciones finales de 0,026 μ g/ μ l de proteína de membrana δ (Perkin Elmer, Shelton, CT), 10 μ g/ml de saponina, GDP 3 μ M y [35 S]GTP γ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl $_2$ 10 mM, HEPES 20

mM, pH 7,4) sobre hielo. La disolución de membrana preparada (190 μ l/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10 μ l de disoluciones madre concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a una temperatura de aproximadamente 25 °C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida sobre placas filtrantes Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados por filtración con 200 μ l de tampón de unión frío en hielo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas filtrantes se secaron posteriormente a 50 °C durante 1-2 horas. Se añadieron cincuenta μ l/pocillo de mezcla de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos funcionales de receptores de opioides δ : CE_{50} de GTP δ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor δ . Ciertos Compuestos de la invención presentan una CE_{50} de GTP κ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos; o aproximadamente 10.000 o menos. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención presentan una CE_{50} de GTP κ (nM) de aproximadamente 3500 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos; o de aproximadamente 500 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 90 o menos; o de aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 25 o menos; o de aproximadamente 10 o menos.

$E_{\text{máx}}$ de GTP δ (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por met-enkefalina. Ciertos Compuestos de la invención presentan $E_{\text{máx}}$ de GTP δ (%) superior a aproximadamente el 1 %; o superior a aproximadamente el 5 %; o superior a aproximadamente el 10 %. En una realización, los Compuestos de la invención presentan $E_{\text{máx}}$ de GTP δ (%) superior a aproximadamente el 30 %. En otra realización, los Compuestos de la invención presentan $E_{\text{máx}}$ de GTP δ (%) superior a aproximadamente el 50 %; o superior a aproximadamente el 75 %; o superior a aproximadamente el 90 %. En otra realización, los Compuestos de la invención presentan $E_{\text{máx}}$ de GTP δ (%) superior a aproximadamente el 100 %.

Procedimientos de ensayo de unión a receptores ORL-1: Pueden prepararse membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor similar a receptor de opioides humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) lisando células en tampón hipotónico frío en hielo (MgCl_2 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/10 cm de placa) seguido de homogenización con un molinillo de tejido/pistilo de teflón. Las membranas se recogen por centrifugación a 30.000 x g durante 15 min a 4 °C y los sedimentos se resuspenden en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinan usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Las alícuotas de las membranas de receptor ORL-1 se almacenan a -80 °C.

Ensayos de unión a radioligando (cribado y desplazamiento de dosis) usan [^3H]-nociceptina 0,1 nM (Perkin Elmer, Shelton, CT; 87,7 Ci/mmol) con 12 μ g de proteína de membrana en un volumen final de 500 μ l de tampón de unión (MgCl_2 10 mM, EDTA 1 mM, 5 % de DMSO, HEPES 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determina en presencia de nociceptina 10 nM sin marcar (American Peptide Company). Todas las reacciones se realizan en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminan por filtración rápida sobre placas filtrantes Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) previamente empapadas en 0,5 % de polietilénimina (Sigma). La recogida se realiza usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de tres lavados por filtración con 500 μ l de tampón de unión frío en hielo. Las placas filtrantes se secan posteriormente a 50 °C durante 2-3 horas. Se añaden cincuenta μ l/pocillo de mezcla de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se cuentan en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos de los experimentos de cribado y desplazamiento de dosis se analizan usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste a curva en GraphPad PRISM™, v. 3.0 o superior, respectivamente, o una función interna para el ajuste a curva de competición por un sitio.

Datos de unión a receptores ORL-1: Ciertos Compuestos de la invención pueden tener una K_i (nM) de aproximadamente 5000 o menos. En una realización, ciertos Compuestos de la invención pueden tener una K_i (nM) de aproximadamente 1000 o menos. En una realización, ciertos Compuestos de la invención pueden tener una K_i (nM) de aproximadamente 500 o menos. En otras realizaciones, los Compuestos de la invención pueden tener una K_i (nM) de aproximadamente 300 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 20 o menos. En aún otras realizaciones, los Compuestos de la invención pueden tener una K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos.

Procedimiento de ensayo funcional de receptores ORL-1: Pueden prepararse membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el similar a receptor de opioides humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) lisando células en tampón hipotónico frío en hielo (MgCl_2 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/10 cm de placa) seguido de homogenización con un molinillo de tejido/pistilo de teflón. Las membranas se recogen por centrifugación a 30.000 x g durante 15 min a 4 °C y los sedimentos se resuspenden en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinan usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Las alícuotas de las membranas de receptor ORL-1 se almacenan a -80 °C.

Se realizaron ensayos de unión funcionales de [³⁵S]GTPγS del siguiente modo. Se prepara disolución de membranas de ORL-1 por adición secuencial de concentraciones finales de 0,026 μg/μl de proteína de membrana ORL-1, 10 μg/ml de saponina, GDP 3 μM y [³⁵S]GTPγS 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) sobre hielo. La disolución de membrana preparada (190 μl/pocillo) se transfiere a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contienen 10 μl de disoluciones madre concentradas 20x de agonista/nociceptina preparado en DMSO. Las placas se incuban durante 30 min a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones se terminan por filtración rápida sobre placas filtrantes Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, GT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados por filtración con 200 μl de tampón de unión frío en hielo (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas filtrantes se secan posteriormente a 50 °C durante 2-3 horas. Se añaden cincuenta μl/pocillo de mezcla de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se cuentan en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizan usando las funciones de ajuste a curva de dosis-respuesta sigmoide en GraphPad PRISM v. 3.0 o superior, o una función interna para el ajuste a curva de dosis-respuesta sigmoide no lineal.

Datos funcionales de receptores ORL-1: CE₅₀ de GTP ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención que tienen una alta afinidad de unión (es decir, valor de K_i bajo) pueden tener una CE₅₀ de GTP ORL-1 (nM) superior a aproximadamente 10.000 (es decir, no estimularán a concentraciones terapéuticas). En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención pueden tener una CE₅₀ de GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 20.000 o menos. En una realización, los Compuestos de la invención pueden tener CE₅₀ de GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 5000 o menos; o de aproximadamente 1000 o menos. En otras realizaciones más, los Compuestos de la invención pueden tener CE₅₀ de GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos.

El % de E_{máx} de GTP ORL-1 es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por nociceptina, un agonista de ORL-1 estándar. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención pueden tener E_{máx} de GTP ORL-1 inferior al 10 % (que, para los fines de la presente invención, se interpreta como que tienen actividad de antagonista en receptores ORL-1). Ciertos Compuestos de la invención pueden tener E_{máx} de GTP ORL-1 (%) superior al 1 %; o superior al 5 %; o superior al 10 %. En otras realizaciones, los Compuestos de la invención pueden tener E_{máx} de GTP ORL-1 superior al 20 %; o superior al 50 %; o superior al 75 %; o superior al 88 %; o superior al 100 %.

Ensayos *in vivo* para dolor

Animales de prueba: Cada experimento usa ratas que pesan entre 200-260 g al inicio del experimento. Las ratas se alojan por grupos y tienen acceso libre a comida y agua en todo momento, excepto antes de la administración por vía oral de un Compuesto de la invención cuando la comida se retira durante aproximadamente 16 horas antes de la dosificación. Un grupo de control actúa de comparación con ratas tratadas con un Compuesto de la invención. El grupo de control se administra con el vehículo para el Compuesto de la invención. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de la invención administrados al grupo de prueba.

Dolor agudo: Para evaluar las acciones de un Compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención de dolor agudo, puede usarse la retirada de la cola de la rata. Se sujetan suavemente con la mano las ratas y se expone la cola a un haz enfocado de un calor radiante en un punto 5 cm desde la punta usando una unidad de retirada de la cola (Modelo 7360, comercialmente disponible de Ugo Basile de Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre la aparición del estímulo térmico y la retirada de la cola. Los animales que no responden en el plazo de 20 segundos se sacan de la unidad de retirada de la cola y se asignan a latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de retirada de la cola se miden inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3 y 5 horas tras la administración de un Compuesto de la invención. Los datos se expresan como latencia(s) de retirada de la cola y el porcentaje del máximo efecto posible (% de MPE), es decir, 20 segundos, se calcula del siguiente modo:

$$\% \text{ de MPE} = \frac{[(\text{latencia post} - \text{ad min istración}) - (\text{latencia pre} - \text{ad min istración})]}{(20 \text{ s} - \text{latencia pre} - \text{ad min istración})} \times 100$$

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

Para evaluar las acciones de un Compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención de dolor agudo, también puede usarse la prueba de placa caliente de la rata. Se prueban ratas usando un aparato de placa caliente que consiste en un cilindro de plexiglás claro con un suelo de metal calentado mantenido a una temperatura de 48-52 °C (Modelo 7280, comercialmente disponible de Ugo Basile de Italia). Se coloca una rata en el cilindro sobre el aparato de placa caliente durante una duración máxima de 30 s, o hasta que presente un comportamiento agresor (punto final del comportamiento), momento en el que se retira 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 tras la administración de un Compuesto de la invención. El punto final del comportamiento agresor se define como cualquiera de lo siguiente: 1) retirada de la pata, tanto como una elevación sostenida como con agitación o lamido; 2) elevación de patas alternas; 3) escape o intento de escape del dispositivo de prueba; o 4) vocalización. Los datos se expresan como latencia(s) de respuesta y el porcentaje del máximo efecto posible se calcula como se ha descrito anteriormente para la prueba de retirada de la cola. La prueba en placa caliente se describe en G. Lanafe 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 de dolor inflamatorio, puede usarse el modelo de adyuvante completo de Freund ("FCA") de dolor inflamatorio. La inflamación inducida por FCA de la pata trasera de la rata está asociada al desarrollo de hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y proporciona predicción fiable de la acción antihiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles (L. Bartho et al., "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. 342:666-610 (1990)). La pata trasera izquierda de cada animal se administra con una inyección intraplantar de 50 μ l de 50 % de FCA. Antes de la inyección de FCA (base) y 24 horas después de la inyección, el animal se evalúa para la respuesta a estímulos mecánicos perjudiciales determinando PWT, como se describe más adelante. Entonces, las ratas se administran con una única inyección de 1, 3 o 10 mg/kg de tanto un Compuesto de la invención; 30 mg/kg de un fármaco de control seleccionado de Celebrex, indometacina o naproxeno; como vehículo. Las respuestas a estímulos mecánicos perjudiciales se determinan 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración. El porcentaje de inversión de la hiperalgesia para cada animal se define como:

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

Dolor neuropático: Para evaluar las acciones de un Compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención de dolor neuropático, puede usarse tanto el modelo de Seltzer como el modelo de Chung.

En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de ligadura parcial del nervio ciático de dolor neuropático para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Z. Seltzer et al., "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", Pain 43:205-218 (1990)). La ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Tras la inducción de anestesia, el muslo izquierdo de la rata se rasura y el nervio ciático se expone a nivel del muslo alto mediante una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de tejidos conjuntivos de alrededor en un sitio cerca del trocánter justamente distal al punto en el que el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. Se inserta una sutura de seda 7-0 en el nervio con una mini-aguja de corte invertido curvada de 3/8 y se liga fuertemente de manera que 1/3 a 1/2 dorsal del espesor del nervio se mantenga dentro de la ligadura. La herida se cierra con una sutura simple del músculo (4-0 nylon (Vicryl)) y pegamento de tejidos vetbond. Tras la cirugía, el área de la herida se espolvorea con polvo antibiótico. Ratas tratadas con referencia se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico, excepto que no se manipula el nervio ciático. Tras la cirugía, los animales se pesan y se colocan sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. Entonces, los animales se devuelven a sus jaulas hogar hasta que empiece la prueba de comportamiento. El animal se evalúa para respuesta a estímulos mecánicos perjudiciales determinando PWT, como se describe más adelante, antes de la cirugía (base), luego inmediatamente antes de y 1, 3 y 5 horas después de la administración de fármaco. El porcentaje de inversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

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

En el modelo de Chung, se usa el modelo de ligadura del nervio espinal de dolor neuropático para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas.

La cirugía se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Tras la inducción de anestesia, se hace una incisión de 3 cm y se separan los músculos paraespinales izquierdos de la apófisis espinosa en los niveles L₄ - S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pinzas de osteotomía pequeñas para identificar visualmente los nervios espinales L₄ - L₆. Se aíslan el (los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L₅ (o L₅ y L₆) y se ligan fuertemente con hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Ratas tratadas con referencia se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico, excepto que no se manipulan el (los) nervio(s) espinal(es). Tras la cirugía, los animales se pesan, se administran con 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 sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperen de la anestesia. Los animales se devuelven entonces a sus jaulas hogar hasta que empiece la prueba de comportamiento. Los animales se evalúan para respuesta a estímulos mecánicos perjudiciales determinando PWT, como se describe más adelante, antes de la cirugía (base), luego inmediatamente antes de y 1, 3 y 5 horas después de que se administre un Compuesto de la invención. El animal también puede evaluarse para la respuesta a estímulos térmicos perjudiciales o para alodinia táctil, como se describe a continuación. El modelo de Chung para dolor neuropático se describe en S.H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by

Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat”, *Pain* 50(3):355-363 (1992).

Respuesta a estímulos mecánicos como una evaluación de hiperalgesia mecánica: Puede usarse el ensayo de presión de la pata para evaluar hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la pata trasera (PWT) a un estímulo mecánico perjudicial usando un analgesímetro (Modelo 7200, comercialmente disponible de Ugo Basile de Italia) como se describe en C. Stein, “Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds” *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). La rata se sujeta suavemente, se coloca su pata trasera sobre una pequeña plataforma redonda y se aplica presión puntiforme a la superficie dorsal de la pata trasera de una manera progresiva. El máximo peso que se aplica a la pata trasera se establece a 250 g y el punto final se toma como la retirada completa de la pata. PWT se determina una vez para cada rata en cada momento de tiempo y se prueba tanto solo la pata trasera afectada (ipsilateral; mismo lado que la lesión), como se prueban tanto la pata trasera ipsilateral como la contralateral (no lesionada; opuesta a la lesión).

Respuesta a estímulos térmicos como una evaluación de hiperalgesia térmica: Puede usarse la prueba plantar para evaluar hiperalgesia térmica. Para esta prueba, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera a un estímulo térmico perjudicial aplicado a la superficie plantar de la pata trasera usando un aparato de prueba plantar (comercialmente disponible 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 máximo se establece en 32 segundos para evitar el daño del tejido y cualquier retirada de la pata dirigida de la fuente de calor se toma como el punto final. Se determinan tres latencias en cada momento de tiempo y se promedian. Tanto se prueba solo la pata afectada (ipsilateral), como tanto se prueban la pata ipsilateral como la contralateral (no lesionada).

Evaluación de alodinia táctil: Para evaluar la alodinia táctil, se ponen ratas en compartimentos de plexiglás claro con un suelo de malla de alambre y se deja que se habitúen durante un periodo de al menos 15 minutos. Después de la habituación, se presentan una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar de la pata afectada (ipsilateral) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, presentándose primero la fibra de diámetro más pequeño. Se realizan cinco ensayos con cada filamento con cada ensayo separado aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura durante un periodo de 4-8 segundos o hasta que se observe un comportamiento de retirada nociceptivo. La encogida, retirada de la pata o lamido de la pata se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo.

Evaluación de depresión respiratoria: Para evaluar la depresión respiratoria, pueden prepararse ratas implantando una cánula de la arteria femoral mediante la cual se toman muestras de sangre. Las muestras de sangre se toman antes de la administración de fármaco, luego 1, 3, 5 y 24 horas post-tratamiento. Las muestras de sangre se procesan usando un analizador de gases de sangre arterial (p. ej., IDEXX VetStat con cartuchos de prueba respiratoria/gases en sangre). Dispositivos comparables son una herramienta estándar para el análisis de gases en sangre (p. ej., D. Torbati et al., *Intensive Care Med.* (26): 585-591 (2000).

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

Composiciones farmacéuticas

Debido a su actividad, los Compuestos de la invención son ventajosamente útiles en medicina y veterinaria. Como se ha descrito anteriormente, los Compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la prevención de una Afección en un paciente en necesidad de los mismos. Los Compuestos de la invención pueden administrarse a cualquier paciente que requiera la modulación de los receptores de opioides. El término “paciente”, como se emplea en esta memoria, se refiere a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un Compuesto de la invención. Principalmente, tales animales son mamíferos, p. ej., seres humanos y animales de compañía, aunque la invención no pretende limitarse así.

Cuando se administra a un paciente, un Compuesto de la invención puede administrarse como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un Compuesto de la invención puede administrarse por cualquier vía adecuada, como se ha determinado por el profesional médico. Métodos de administración pueden incluir intradérmicos, intramusculares, intraperitoneales, parenterales, intravenosos, subcutáneos, intranasales, epidurales, orales, sublinguales, bucales, intracerebrales, intravaginales, transdérmicos, transmucosos, rectales, por inhalación o tópicos (particularmente a los oídos, nariz, ojos o piel). La

administración puede ser tanto local como sistémica. En ciertas realizaciones, la administración producirá la liberación de un Compuesto de la invención en la circulación sanguínea.

Las Composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellas, polvos, multi-partículas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, cápsulas que contienen polvos, cápsulas que contienen multi-partículas, pastillas para chupar, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, parches transdérmicos, películas transmucosas, comprimidos sub-linguales o tabletas, aerosoles, esprays, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una realización, la composición está en forma de un comprimido. En otra realización, la composición está en forma de una cápsula (véase, p. ej., la patente de EE.UU. N.º 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), incorporado en el presente documento por referencia.

Las Composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable de manera que se proporcione la forma para la administración apropiada al paciente. Un excipiente farmacéutico tal puede ser un diluyente, agente de suspensión, solubilizante, aglutinante, disgregante, conservante, colorante, lubricante, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, que incluye aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, pueden usarse 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 un Compuesto de la invención se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como excipientes líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, caliza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH. Ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación oral se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986).

En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención se formulan para administración por vía oral. Un Compuesto de la invención que va a administrarse por vía oral puede estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, comprimidos oblongos, pastillas para chupar, disoluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires. Cuando un Compuesto de la invención se incorpora en comprimidos orales, tales comprimidos pueden estar comprimidos, ser triturados de comprimido, estar recubiertos de forma entérica, recubiertos con azúcar, recubiertos con película, comprimidos múltiples veces o multicapa.

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

Cuando un Compuesto de la invención se formula para administración parenteral mediante inyección (p. ej., infusión continua o inyección en bolo), la formulación puede estar en forma de una suspensión, disolución o emulsión en un vehículo aceitoso o acuoso, y tales formulaciones pueden comprender además aditivos farmacéuticamente necesarios tales como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, y similares. Cuando un Compuesto de la invención va a inyectarse por vía parenteral, puede estar, p. ej., en forma de una disolución estéril isotónica. Un Compuesto de la invención también puede estar en forma de un polvo para reconstitución como una formulación inyectable.

En ciertas realizaciones, un Compuesto de la invención se formula en una composición farmacéutica para administración intravenosa. Normalmente, tales composiciones comprenden tampón acuoso isotónico estéril. Donde sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un Compuesto de la invención para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para reducir el dolor en el sitio de la inyección. En general, los componentes se suministran tanto por separado como

mezclados juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o sobre que indica la cantidad de agente activo. Donde un Compuesto de la invención va a administrarse por infusión, puede dispensarse, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua estéril de calidad farmacéutica o solución salina. Donde un Compuesto de la invención se administra mediante inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de manera que los componentes puedan mezclarse antes de la administración.

Cuando un Compuesto de la invención va a administrarse por inhalación, puede formularse en un aerosol seco, o una disolución acuosa o parcialmente acuosa.

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

En ciertas realizaciones, un Compuesto de la invención se administra por vía local. Esto pueden lograrse, por ejemplo, por infusión local durante cirugía, administración tópica, p. ej., conjuntamente con un apósito para heridas después de cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, que incluye membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras.

En ciertas realizaciones, un Compuesto de la invención puede administrarse en una forma de liberación inmediata. En otras 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 con fármaco con respecto a los resultados logrados por sus homólogos 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 la misma) en una cantidad mínima de tiempo. Ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen actividad prolongada del fármaco, reducción de la frecuencia de dosificación y aumento del cumplimiento. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente el tiempo de aparición de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del Compuesto de la invención, y pueden así reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente inmediatamente una cantidad de un Compuesto de la invención que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y liberan gradualmente y continuamente otras cantidades del Compuesto de la invención para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del Compuesto de la invención en el cuerpo, el Compuesto de la invención puede liberarse de la forma de dosificación a una tasa que sustituirá la cantidad de Compuesto de la invención que se metaboliza y elimina del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un principio activo puede estimularse por diversas condiciones, que incluyen, pero no se limitan a, cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Medios de de liberación controlada y de liberación sostenida para su uso según la presente invención pueden seleccionarse de aquellos conocidos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de EE.UU. 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 los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar liberación controlada o sostenida de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, multipartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseada en proporciones variables. Formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas conocidas en la técnica, que incluyen aquellas descritas en el presente documento, pueden ser fácilmente seleccionadas para su uso con los principios activos de la invención en vista de esta descripción. Véase también Goodson, "Dental Applications" (pp. 115-138) en *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 2, Applications and Evaluation, R.S. Langer and D.L. Wise eds., CRC Press (1984). Otros sistemas de liberación controlada o sostenida que se tratan en la revisión por Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990) pueden seleccionarse para su uso según la presente invención. En una realización, puede usarse una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al., Surgery* 88:507 (1980); y Saudek *et al., N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véanse *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and 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 más, un sistema de liberación controlada o sostenida puede colocarse en la proximidad de una diana de un Compuesto de la invención, p. ej., la columna espinal, cerebro o tubo gastrointestinal, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica.

Cuando está en forma de comprimido o píldora, una composición farmacéutica de la invención puede recubrirse para

retardar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal, proporcionándose así una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo también son adecuadas para composiciones administradas por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, que se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero a diferencia de los perfiles de pico de las formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes son de calidad farmacéutica.

Composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para administración por vía oral tales como, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptados para liberación controlada o sostenida.

La cantidad del Compuesto de la invención que es eficaz para el tratamiento o la prevención de una afección puede determinarse por técnicas clínicas convencionales. Además, opcionalmente pueden emplearse ensayos *in vitro* y/o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que va a emplearse también dependerá de, p. ej., la vía de administración y el grado de la Afección que va a tratarse, y puede decidirse según el criterio de un médico y/o las circunstancias de cada paciente. Pueden producirse variaciones en la dosificación que dependen de factores típicos tales como el peso, edad, sexo y estado físico (p. ej., función hepática y renal) del paciente que está tratándose, la afección que va a tratarse, la gravedad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de cualquier efecto secundario perjudicial, y el compuesto particular utilizado, entre otras cosas.

Cantidades de dosificación eficaz adecuadas pueden oscilar de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 3000 mg/kg de peso corporal del paciente por día, aunque normalmente son de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal del paciente por día o de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del paciente por día. En una realización, la cantidad de dosificación eficaz es aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día o menos. En otra realización, la cantidad de dosificación eficaz oscila de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a 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 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del paciente por día, y en otra realización, aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día.

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

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

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

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

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

Los Compuestos de la invención pueden ensayarse *in vitro* o *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en seres humanos. Pueden usarse sistemas de modelo animal para demostrar la seguridad y eficacia. Se espera que ciertos Compuestos de la invención se tengan una DE_{50} para tratar dolor inflamatorio que oscila de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Se espera que ciertos Compuestos de la invención produzcan analgesia significativa y/o antihiperalgnesia a dosis que no inducen depresión respiratoria. A diferencia, la tensión del oxígeno, saturación del oxígeno y pH disminuyen significativamente, mientras que el dióxido de carbono aumenta significativamente, en muestras de sangre de ratas administradas con dosis eficaces de opioides convencionales, tales como morfina.

Según la presente invención, los métodos de tratamiento o prevención de una Afección en un paciente en necesidad de los mismos pueden comprender además co-administrar al paciente una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico, además de un Compuesto de la invención (es decir, un primer agente terapéutico). Una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico puede ser conocida o determinable por un profesional médico en vista de esta descripción y estudios clínicos publicados. En una realización de la invención, donde un segundo agente terapéutico se administra a un paciente para el tratamiento de una Afección (p. ej., dolor), la cantidad eficaz mínima del Compuesto de la invención (es decir, el primer agente terapéutico) será inferior a su cantidad eficaz mínima que sería en circunstancias donde el segundo agente terapéutico no se administrara. En esta realización, el Compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico pueden actuar tanto aditivamente como sinérgicamente para tratar o prevenir una Afección. Alternativamente, el segundo agente terapéutico puede usarse para tratar o prevenir un trastorno que es diferente de la Afección para la que está administrándose el primer agente terapéutico, y cuyo trastorno puede o puede no ser una Afección como se definió anteriormente en este documento. En una realización, un Compuesto de la invención se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico como composición única que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención y una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención y una segunda composición que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico se administran simultáneamente. En otra realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención se administra antes o posterior a la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de la invención se administra mientras que el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras que el Compuesto de la invención ejerce su efecto terapéutico de tratamiento o prevención de una Afección.

El segundo agente terapéutico puede ser, pero no se limita a, un agonista de opioides, un opioide no analgésico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la Cox-1A, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un antiemético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente antineoplásico, un agente de tratamiento o prevención de UI, un agente de tratamiento o prevención de ansiedad, un agente de tratamiento o prevención de un trastorno de la memoria, un agente de tratamiento o prevención de la obesidad, un agente de tratamiento o prevención del estreñimiento, un agente de tratamiento o prevención de la tos, un agente de tratamiento o prevención de la diarrea, un agente de tratamiento o prevención de hipertensión arterial, un agente de tratamiento o prevención de epilepsia, un agente de tratamiento o prevención de anorexia/caquexia, un agente de tratamiento o prevención de la drogadicción, un agente de tratamiento o prevención de una úlcera, un agente de tratamiento o prevención de IBD, un agente de tratamiento o prevención de IBS, un agente de tratamiento o prevención de trastorno adictivo, un agente de tratamiento o prevención de enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente de tratamiento o prevención de un accidente cerebrovascular, un agente de tratamiento o prevención de una convulsión, un agente de tratamiento o prevención de una afección prurítica, un agente de tratamiento o prevención de psicosis, un agente de tratamiento o prevención de enfermedad de Huntington, un agente de tratamiento o prevención de ELA, un agente de tratamiento o prevención de un trastorno cognitivo, un agente de tratamiento o prevención de una migraña, un agente de

tratamiento, prevención o inhibición de vómitos, un agente de tratamiento o prevención de discinesia, un agente de tratamiento o prevención de depresión, o cualquier mezcla de los mismos.

5 Una composición de la invención se prepara por un método que comprende mezclar un Compuesto de la invención con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla puede llevarse a cabo usando métodos 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 eficaz.

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 uso terapéutico.

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

Ejemplos

Ejemplo 1

15 (4a*S*,5*R*,10b*S*)-13-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-3-(4-metoxibencil)-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10b-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-2(3*H*)-ona (1)

(5*R*,10b*R*)-13-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-3-(4-metoxibencil)-5,6-dihidro-1*H*-5,10b-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-2(3*H*)-ona (2)

20 (4a*S*,5*R*,10b*S*)-13-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10b-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-2(3*H*)-ona (3)

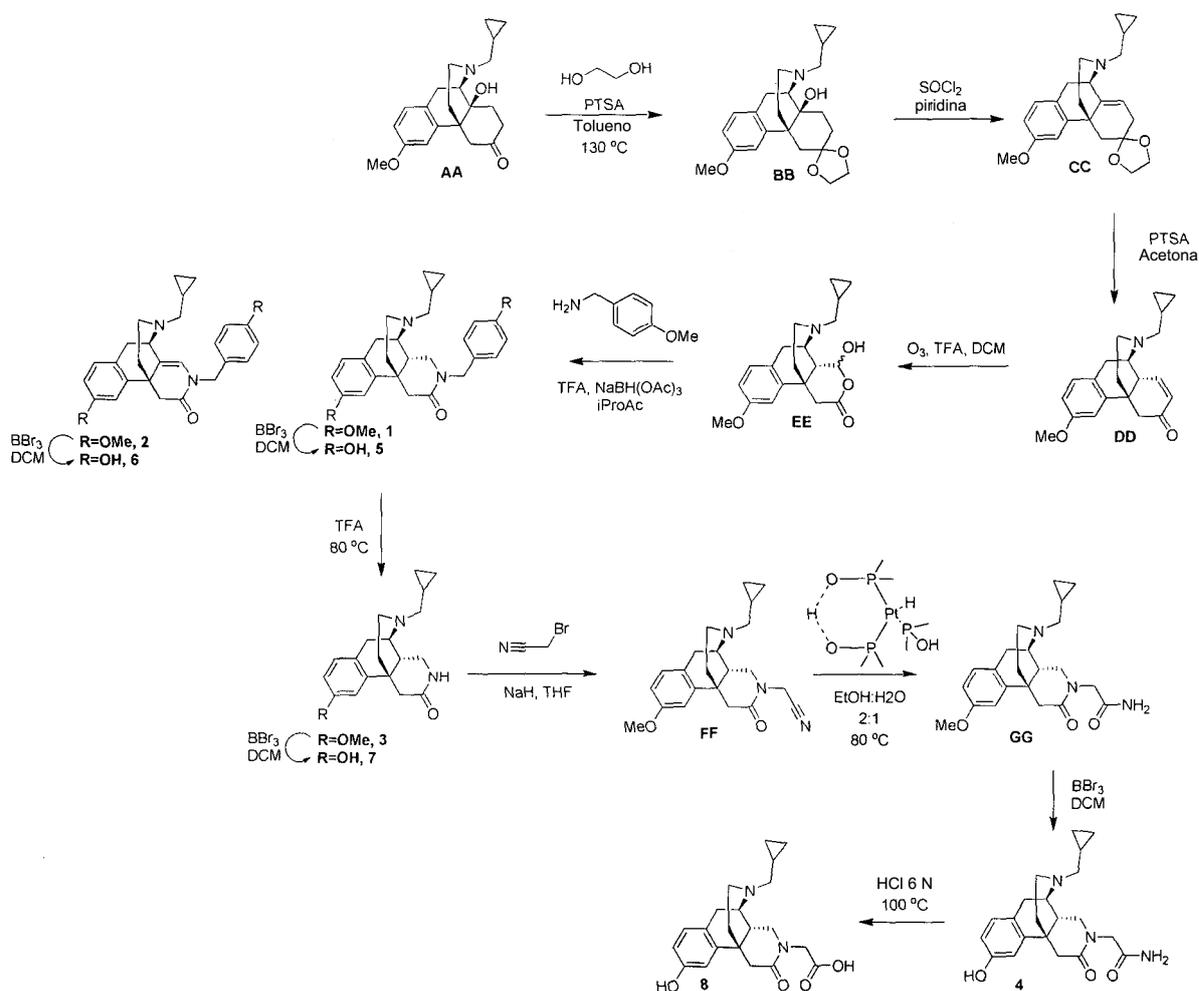
2-((4a*S*,5*R*,10b*S*)-13-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-2-oxo-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10b-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-il)acetamida (4)

(4a*S*,5*R*,10b*S*)-13-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-3-(4-hidroxibencil)-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10b-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-2(3*H*)-ona (5)

25 (5*R*,10b*R*)-13-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-3-(4-hidroxibencil)-5,6-dihidro-1*H*-5,10b-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-2(3*H*)-ona (6)

(4a*S*,5*R*,10b*S*)-13-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10b-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-2(3*H*)-ona (7)

30 ácido 2-((4a*S*,5*R*,10b*S*)-13-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-2-oxo-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10b-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-il)acético (8)



- 5 (a) Se añadieron etilenglicol (80 ml, 1,523 mmoles, 20 eq) y ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (14,5 g, 76 mmoles, 1,0 eq) a una disolución de cetona **AA** (26 g, 76 mmoles, 1,0 eq) (véase Hupp y Neumeyer, Tetrahedron Lett. 51:2359-2361 (2010)) en tolueno (400 ml). Se instaló un aparato de Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió K_2CO_3 sólido (10 g) y entonces se añadió $NaHCO_3$ ac. saturado y se ajustó a pH 9-10. Las fases se separaron. La fase ac. se extrajo con diclorometano (DCM) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El aceite en bruto concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-60 %, acetona/hexano) obteniéndose una espuma pegajosa amarilla. Se obtuvieron 21,5 g (rendimiento del 73,2 %) del compuesto **BB**.
- 10 RMN 1H : δ_H (400 MHz, CD_3OD): 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 2,89 (d, $J = 18,1$ Hz, 2H), 2,65 (dd, $J = 18,8, 5,7$ Hz, 1H), 2,45-2,15 (m, 4H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,62 (dt, $J = 4,8, 18,8$ Hz, 1H), 1,32 (t, $J = 12,9$ Hz, 2H), 0,92 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 0,77-0,65 (m, 1H), 0,41-0,31 (m, 2H), 0,05- -0,05 (m, 2H).
- CL/EM, $m/z = 385,2 [M + H]^+$ (Calc: 385,50).
- 15 (b) Se añadió cloruro de tionilo (622 μ l, 8,56 mmoles, 6,0 eq) a una disolución del alcohol **BB** (550 mg, 1,427 mmoles, 1,0 eq) en piridina (20 ml) a 0 °C. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se eliminó la piridina a vacío y se añadieron DCM y agua. El pH se ajustó a 9-10 con K_2CO_3 sólido y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El aceite en bruto concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-100 %, acetona/hexano) obteniéndose una espuma pegajosa marrón clara. Se obtuvieron 253 mg (rendimiento del 48,3 %) del compuesto **CC**.
- 20 RMN 1H : δ_H (400 MHz, CD_3OD): 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 5,42 (dd, $J = 4,8, 3,0$ Hz, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,83-3,66 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 17,7, 6,1$ Hz, 1H), 2,55 (dd, $J = 12,5, 2,8$ Hz, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 4H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,18-1,06 (m, 1H), 0,77-0,66 (m, 1H), 0,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 0,05- -0,05 (m, 2H).

CL/EM, $m/z = 367,2$ [$M + H$]⁺ (Calc: 367,48).

(c) Se añadió PTSA (3,53 g, 18,6 mmoles, 1,5 eq) a una disolución del cetal **CC** (5,0 g, 12,4 mmoles, 1,0 eq) en acetona (400 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró y se añadió DCM. El pH se ajustó a 9-10 con NaHCO₃ ac. saturado y las capas se separaron. La fase ac. se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El aceite en bruto concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 %, acetona/hexano) obteniéndose una espuma pegajosa marrón clara. Se prepararon 2,2 g (rendimiento del 55,0 %) del compuesto **DD**.

RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,49-2,33 (m, 3H), 2,19 (dd, J = 12,7, 6,7 Hz, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 1H), 0,76-0,65 (m, 1H), 0,40-0,32 (m, 2H), 0,05- -0,57 (m, 2H).

CL/EM, $m/z = 323,4$ [$M + H$]⁺ (Calc: 323,43).

(d) Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (2,62 ml, 34,0 mmoles, 5,0 eq) a una disolución de la enona **DD** en MeOH (100 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y entonces la mezcla se enfrió a -78 °C. Se burbujó O₃ (generador de ozono L21 de Pacific Ozone Technology) durante 10 minutos y se retiró el baño de refrigeración. Se eliminó el exceso de O₃ burbujando N₂ durante 2 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 10 % de NaOH (19,05 ml, 47,6 mmoles, 7 eq) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró y se añadió agua. El pH se ajustó a 5-6 con 20 % de HCl y se añadió DCM. La fase ac. se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La espuma pegajosa marrón clara concentrada se condujo según está. Se obtuvieron 1,18 g (rendimiento del 50,5 %) del compuesto **EE**.

CL/EM, $m/z = 343,4$ [$M + H$]⁺ (Calc: 343,41).

(e) Se añadió p-metoxibencilamina (1,89 ml, 14,56 mmoles, 2,0 eq) a una disolución del lactol **EE** (2,5 g, 7,28 mmoles, 1,0 eq) en iProAc (150 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió TFA (1,67 ml, 21,84 mmoles, 3,0 eq) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,09 g, 14,56 mmoles, 2,0 eq) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se basificó a pH 9-10 con K₂CO₃. La fase orgánica se separó y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El aceite en bruto concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 %, acetona/hexano -> 0-30 %, MeOH/DCM) obteniéndose una espuma pegajosa blanquecina. Se obtuvieron 1,07 g (rendimiento del 32,9 %) del compuesto del título **1** y 0,2 g (rendimiento del 6,18 %) del compuesto del título **2**. Se purificaron adicionalmente 50 mg de cada uno de los compuestos **1** y **2** otra vez por HPLC preparativa en fase inversa (C18, 0-100 % 0,1 % de TFA en agua/0,1 % de TFA en ACN) y se obtuvieron como un sólido blanco.

Compuesto 1: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,60-6,51 (m, 3H), 4,60 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 0,8H), 4,01-3,91 (m, 1,2H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,22 (m, 3,2H), 3,19-3,10 (m, 1,4H), 3,09-2,90 (m, 2,6H), 2,83-2,70 (m, 1,2H), 2,69-2,55 (m, 1,8H), 2,50 (d, J = 17,3 Hz, 0,8H), 2,07 (td, J = Hz, 0,2H), 1,96 (dt, J = 4,8, 14,2 Hz, 0,8H), 1,78 (d, J = 13,1 Hz, 0,8H), 1,61 (d, J = 14,2 Hz, 0,2H), 1,06-0,93 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 2H), 0,40-0,30 (m, 2H). CL/EM, $m/z = 446,3$ [$M + H$]⁺ (Calc: 446,58).

Compuesto 2: RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,09-6,99 (m, 3H), 6,80-6,70 (m, 4H), 6,41 (d, J = 34,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,2 Hz, 0,5H), 4,62-4,48 (m, 1,5H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,37-3,23 (m, 3,5H), 3,19-3,09 (m, 0,8H), 3,08-2,94 (m, 2,3 H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,67 (t, J = 13,3 Hz, 0,5H), 2,14 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 67, 13,5 Hz, 1H), 1,05-0,89 (m, 1H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,40-0,17 (m, 2H). CL/EM, $m/z = 444,2$ [$M + H$]⁺ (Calc: 444,57).

(f) Se calentó una disolución del compuesto **1** (1,0 g, 2,24 mmoles, 1,0 eq) en TFA (20 ml) a reflujo durante 7 días. La mezcla se concentró. Se añadieron DCM y agua y el pH de la mezcla se ajustó a 9-10 con 10 % de NaOH. Se separó la fase y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El aceite concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 %, acetona/hexano -> 0-30 %, MeOH/DCM) obteniéndose una espuma pegajosa blanquecina. Se obtuvieron 560 mg (rendimiento del 77,0 %) del compuesto del título **3**. Se purificaron adicionalmente 50 mg del compuesto **3** otra vez por HPLC preparativa en fase inversa (C18, 0-100 % 0,1 % de TFA en agua/0,1 % de TFA en ACN) y se obtuvieron como un sólido blanco.

RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83(d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 0,8H), 4,00 (s, 0,2H), 3,68 (s, 3H), 3,45-3,23 (m, 2,7H), 3,19-3,00 (m, 4,1H), 3,00-2,92 (m, 0,2H), 2,92-2,77 (m, 1,1H), 2,64 (dt, J = 3,2, 13,1 Hz, 1H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,39 (d, J = 17,5 Hz, 0,8H), 2,06 (dt, J = 3,0, 14,6 Hz, 0,2H), 1,96 (dt, J = 4,8, 14,2 Hz, 0,8H), 1,76 (d, J = 14,2 Hz, 0,8H), 1,58 (d, J = 14,0 Hz, 0,2H), 1,11-0,97 (m, 1H), 0,75-0,65 (m, 2H), 0,43-0,33 (m, 2H).

CL/EM, $m/z = 326,1$ [$M + H$]⁺ (Calc: 326,43).

- (g) Se agitaron una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 50 mg, 2,07 mmoles, 1,5 eq) y el compuesto **3** (450 mg, 1,38 mmoles, 1,0 eq) en THF (20 ml) durante 30 min. Se añadió bromoacetnitrilo (144 μ l, 2,07 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se concentró. Se añadieron DCM y agua. La fase orgánica se separó y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El aceite concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 %, acetona/hexano -> 0-30 %, MeOH/DCM) obteniéndose una espuma pegajosa blanquecina. Se obtuvieron 100 mg (rendimiento del 19,9 %) del compuesto **FF**. CL/EM, m/z = 365,4 [M + H]⁺ (Calc: 365,47).
- (h) Se calentó una mezcla del nitrilo **FF** (100 mg, 0,27 mmoles, 1,0 eq) e hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP) [hidrógeno-bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (5,9 mg, 0,014 mmoles, 0,05 eq) (Strem) en H₂O:EtOH (1:2, 3 ml) a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se añadió DCM. El pH se ajustó a 9-10 con NaHCO₃ ac. saturado. La fase orgánica se separó y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La espuma blanquecina concentrada se condujo según está. Se prepararon 96 mg (rendimiento del 91 %) del compuesto **GG**.
- RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (d, J = Hz, 1H), 3,28 (ancho, 1H), 3,21 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,41-2,25 (m, 4H), 1,94 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,67 (dt, J = 5,0, 12,5 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 0,76-0,64 (m, 1H), 0,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,05- -0,08 (m, 2H).
- CL/EM, m/z = 383,2 [M + H]⁺ (Calc: 383,48).
- (i) Se añadió disolución de BBr₃ (1,0 M en DCM, 1,18 ml, 1,73 mmoles, 5,0 eq) a una disolución del éter metílico **GG** (90 mg, 0,235 mmoles, 1,0 eq) en DCM (3 ml) a -78 °C. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con MeOH y se concentró. El aceite en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (C18, 0-100 % 0,1 % de TFA en agua/0,1 % de TFA en ACN) y se obtuvo un sólido blanco. Se obtuvieron 40 mg (rendimiento del 46,5 %) del compuesto del título **4**.
- RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,45-3,25 (m, 4H), 3,19-2,92 (m, 5,4H), 2,84-2,75 (m, 0,2H), 2,75-2,55 (m, 1,8H), 2,51 (d, J = 17,3 Hz, 0,8H), 2,06 (dt, J = 3,6, 14,0 Hz, 0,2H), 1,95 (td, J = 4,6, 14,0 Hz, 0,8H), 1,75 (d, J = 13,3 Hz, 0,8H), 1,56 (d, J = 14,2 Hz, 0,2H), 1,11-0,97 (m, 1H), 0,75-0,63 (m, 2H), 0,45-0,33 (m, 2H).
- CL/EM, m/z = 369,2 [M + H]⁺ (Calc: 369,46).
- De una manera similar, el compuesto del título **5** se preparó a partir del compuesto **1** como un sólido blanco (rendimiento del 31 %). RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,57-6,40 (m, 4H), 4,55 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,06-3,88 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2,6H), 2,81 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,75-2,52 (m, 2,1H), 2,47 (d, J = 17,3 Hz, 0,8H), 2,05 (dt, J = 3,9, 14,4 Hz, 0,2H), 1,93 (dt, J = 4,6, 14,2 Hz, 0,8H), 1,75 (d, J = 14,2 Hz, 0,8H), 1,57 (d, J = 14,6 Hz, 0,2H), 1,07-0,93 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 2H), 0,41-0,30 (m, 2H). CL/EM, m/z = 418,2 [M + H]⁺ (Calc: 418,53).
- De una manera similar, el compuesto del título **6** se preparó a partir del compuesto **2** como un sólido blanco (rendimiento del 27 %). RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 6,92 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 6,69-6,53 (m, 4H), 6,40 (d, J = 36,1 Hz, 1H), 4,53-4,42 (m, 1,5H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2,4H), 3,18-2,78 (m, 4,2H), 2,70 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 2,10 (dt, J = 4,6, 14,0 Hz, 1H), 1,70 (dd, J = 71,2, 13,1 Hz, 1H), 1,02-0,88 (m, 1H), 0,62 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 0,3 (d, J = 28,2 Hz, 2H). CL/EM, m/z = 416,1 [M + H]⁺ (Calc: 416,51).
- De una manera similar, el compuesto del título **7** se preparó a partir del compuesto **3** como un sólido blanco (rendimiento del 36 %). RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 0,8H), 3,98 (s, 0,2H), 3,41-3,24 (m, 2,6H), 3,19-3,09 (m, 2,2H), 3,09-2,95 (m, 2,2H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,66 (dt, J = 3,2, 13,1 Hz, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,37 (d, J = 17,5 Hz, 0,8H), 2,04 (dt, J = 3,7, 14,4 Hz, 0,2H), 1,93 (dt, J = 4,6, 14,0 Hz, 0,8H), 1,74 (d, J = 13,1 Hz, 0,8H), 1,55 (d, J = 14,2 Hz, 0,2H), 1,11-0,97 (m, 1H), 0,75-0,65 (m, 2H), 0,44-0,35 (m, 2H). CL/EM, m/z = 312,2 [M + H]⁺ (Calc: 312,41).
- (j) Se calentó a reflujo una disolución del compuesto **4** (30 mg, 0,081 mmoles, 1,0 eq) en HCl ac. 6N (2 ml) durante 1 hora. La mezcla se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (C18, 0-100 % 0,1 % de TFA en agua/0,1 % de TFA en ACN) y se obtuvo un sólido blanco. Se obtuvieron 16 mg (rendimiento del 18,4 %) del compuesto del título **8**.
- RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,14-3,95 (m, 2H), 3,60 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,44-3,24 (m, 2,8H), 3,18-2,93 (m, 5H), 2,82-2,52 (m, 2H), 2,47 (d, J = 17,5 Hz, 0,8H), 2,06 (t, J = 13,3 Hz, 0,2H), 1,93 (dt, J = 4,3, 13,2 Hz, 0,8H), 1,75 (d, J = 14,0 Hz, 0,8H), 1,55 (d, J = 13,5 Hz, 0,2H), 1,10-0,96 (m, 1H), 0,75-0,65 (m, 2H), 0,45-0,34 (m, 2H).
- CL/EM, m/z = 370,2 [M + H]⁺ (Calc: 370,44).
- Ejemplo 2**

(4a*S*,5*R*,10*bR*)-13-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-3-(4-metoxibencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-5,10*b*-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolina (**9**)

(4a*S*,5*R*,10*bR*)-13-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-5,10*b*-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolina (**10**)

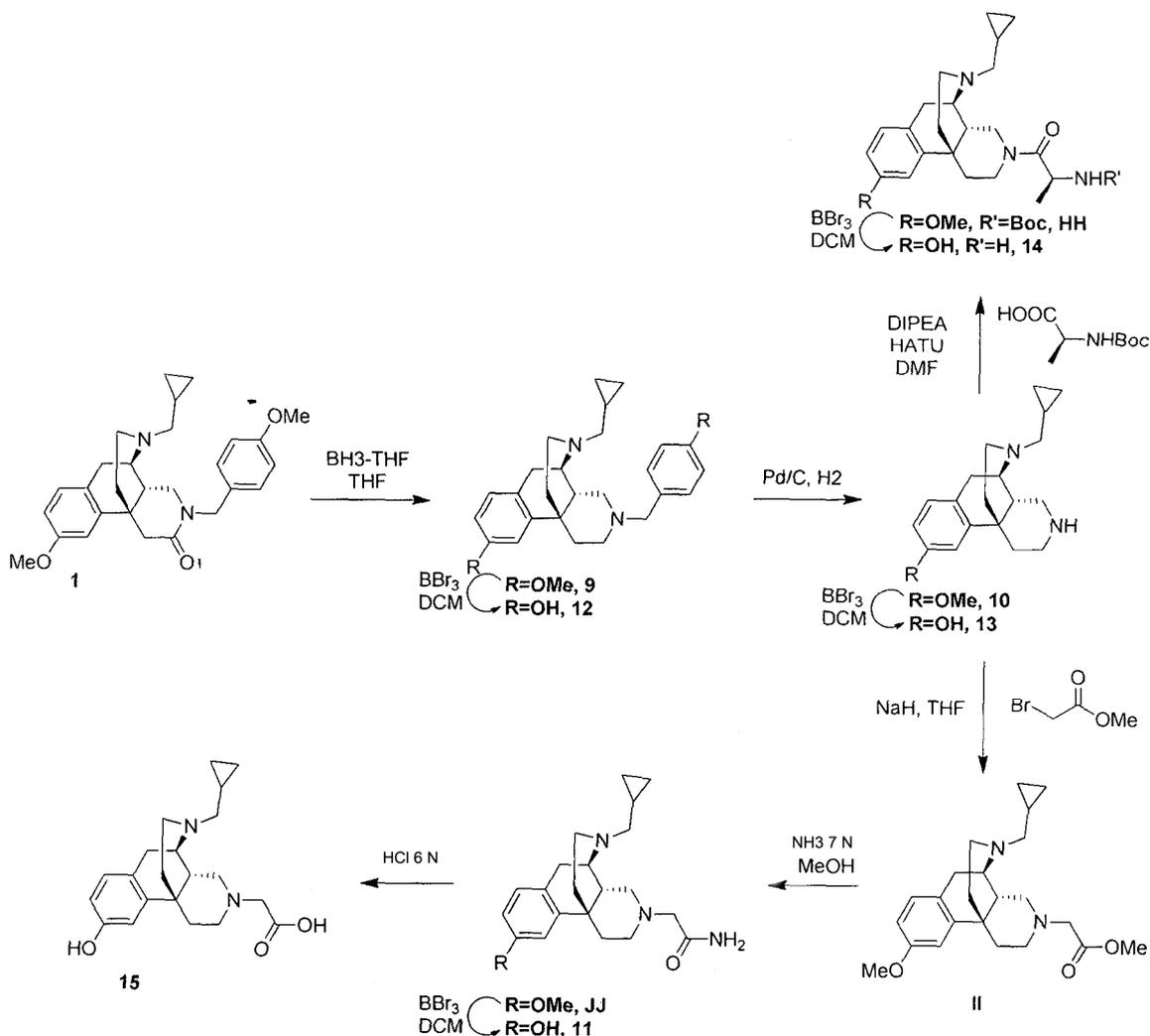
5 2-((4a*S*,5*R*,10*bR*)-13-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10*b*-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-il)acetamida (**11**)

(4a*S*,5*R*,10*bR*)-13-(ciclopropilmetil)-3-(4-hidroxibencil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-5,10*b*-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-9-ol (**12**)

(4a*S*,5*R*,10*bR*)-13-(ciclopropilmetil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-5,10*b*-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-9-ol (**13**)

10 (*S*)-2-amino-1-((4a*S*,5*R*,10*bS*)-13-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10*b*-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-il)propan-1-ona (**14**)

ácido 2-((4a*S*,5*R*,10*bR*)-13-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-5,10*b*-(epiminoetano)benzo[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-il)acético (**15**)



15 (a) Se añadió disolución del complejo BH₃-THF (Sigma-Aldrich) (1 M en THF, 8,40 ml, 8,40 mmoles, 5,0 eq) a una disolución del compuesto **1**, preparada en el Ejemplo 1 (750 mg, 1,68 mmoles, 1,0 eq) en THF (30 ml) a 0 °C. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó durante 16 horas. Una vez se había completado la reacción, se añadió 20 % de HCl (30 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. Se eliminó el THF y el pH se ajustó a 9-10 con 10 % de NaOH. Se añadió DCM y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 %, acetona/hexano) obteniéndose una espuma pegajosa blanquecina. Se obtuvieron 610 mg (rendimiento del 84,0 %)

20

del compuesto del título **9**. Se purificaron adicionalmente 50 mg del compuesto **9** otra vez por HPLC preparativa en fase inversa (C18, 0-100 % 0,1 % de TFA en agua/0,1 % de TFA en ACN) y se obtuvo como un sólido blanco.

5 RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90-6,82 (m, 4H), 4,12-3,97 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,41-3,27 (m, 3H), 3,19-3,12 (m, 1,5H), 3,07-2,90 (m, 1,8H), 2,82-2,47 (m, 5H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,07-0,92 (m, 1H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,34 (d, J = 3,0 Hz, 2H).

CL/EM, *m/z* = 432,2 [M + H]⁺ (Calc: 432,60).

10 (b) Se añadió 5 % en peso de Pd/C (10 mg, 0,092 mmoles, 0,2 eq) a una disolución del compuesto **9** (200 mg, 0,462 mmoles, 1,0 eq) en 20 % de AcOH/MeOH (25 ml). La mezcla se hidrogenó a 60 psi bajo hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. Se añadió DCM y la mezcla se basificó con NaHCO₃ ac. saturado a pH 9-10. La fase ac. se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El aceite en bruto concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 %, acetona/hexano) obteniéndose una espuma pegajosa blanquecina. Se prepararon 100 mg (rendimiento del 69,2 %) del compuesto del título **10**. Se purificaron adicionalmente 50 mg del compuesto **10** otra vez por HPLC preparativa en fase inversa (C18, 0-100 % 0,1 % de TFA en agua/0,1 % de TFA en ACN) y se obtuvo como un sólido blanco.

15 RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 4,03 (s, 0,9H), 3,92 (s, 0,1H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,22 (m, 3,6H), 3,20-3,15 (m, 1,4H), 3,07-2,94 (m, 1,8H), 2,82-2,53 (m, 5H), 2,02-1,68 (m, 3H), 1,12-0,94 (m, 1H), 0,67 (d, J 7,0 = Hz, 2H), 0,35 (d, J = 3,5 Hz, 2H).

CL/EM, *m/z* = 312,2 [M + H]⁺ (Calc: 312,45).

20 (c) Se añadió una mezcla de compuesto **10** (70 mg, 0,162 mmoles, 1,0 eq) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (42 μl, 0,243 mmoles, 1,5 eq) en DMF (1 ml) a una mezcla de Boc-Ala-OH (46 mg, 0,243 mmoles, 1,5 eq) (Chem-Impex), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio-metanaminio (92 mg, 0,243 mmoles, 1,5 eq) (Chem-Impex) y DIPEA (42 μl, 0,243 mmoles, 1,5 eq) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Se eliminó a vacío la DMF y el sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 %, acetona/hexano) obteniéndose una espuma pegajosa blanquecina. Se prepararon 65 mg (rendimiento del 83 %) del compuesto **HH**.

25 CL/EM, *m/z* = 483,4 [M + H]⁺ (Calc: 483,64).

30 (d) Se añadió bromoacetato de metilo (15 μl, 0,150 mmoles, 1,3 eq) a una suspensión del compuesto **10** (50 mg, 0,116 mmoles, 1,0 eq) y K₂CO₃ (21 mg, 0,150 mmoles, 1,3 eq) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron DCM y agua. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El compuesto **II** como un aceite amarillo se llevó a la siguiente etapa según está.

CL/EM, *m/z* = 384,4 [M + H]⁺ (Calc: 384,51).

35 (e) Se agitó una disolución del compuesto **II** (50 mg, 0,130 mmoles, 1,0 eq) en NH₃ 7 N en MeOH (3 ml) a 40 °C durante 3 días. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-30 %, MeOH/DCM) obteniéndose una espuma pegajosa blanquecina. Se prepararon 30 mg (rendimiento del 62,4 %) del compuesto **JJ**.

CL/EM, *m/z* = 369,2 [M + H]⁺ (Calc: 369,50).

40 (f) Se añadió disolución de BBr₃ (1,0 M en DCM, 0,406 ml, 0,406 mmoles, 5,0 eq) a una disolución de éter metílico **JJ** (30 mg, 0,081 mmoles, 1,0 eq) en DCM (2 ml) a -78 °C. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con MeOH y se concentró. El aceite en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (C18, 0-100 % 0,1 % de TFA en agua/0,1 % de TFA en ACN) y se obtuvo como un sólido blanco. Se obtuvieron 16 mg (rendimiento del 55,2 %) del compuesto del título **11**.

45 RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74-6,65 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,60-3,26 (m, 3,5H), 3,05-2,85 (m, 3H), 2,81-2,53 (m, 4H), 1,95 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,10-0,93 (m, 1H), 0,72-0,60 (m, 2H), 0,42-0,30 (m, 2H).

CL/EM, *m/z* = 355,2 [M + H]⁺ (Calc: 355,47).

50 De una manera similar, el compuesto del título **12** se preparó a partir del compuesto **9** y se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento del 37 %). RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75-6,66 (m, 4H), 4,33 (t, J = 6,1 Hz, 0,5H), 4,10-3,83 (m, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,19-3,09 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,77 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,70-2,51 (m, 4H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,61-1,52 (m, 0,5H), 1,05-0,92 (m, 1H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,40-0,30 (m, 2H). CL/EM, *m/z* = 404,1 [M + H]⁺ (Calc: 404,54).

De una manera similar, el compuesto del título **13** se preparó a partir del compuesto **10** y se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento del 41 %). RMN ¹H: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,00 (s, 0,9H),

3,90 (s, 0,1H), 3,45-3,24 (m, 3H), 3,15 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,79 (t, J = 13,3 Hz, 1H), 2,73-2,50 (m, 4H), 1,94 (dt, J = 3,2, 13,8 Hz, 1H), 1,85-1,64 (m, 2H), 1,10-0,95 (m, 1H), 0,67 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,35 (d, J = 3,9 Hz, 2H). CL/EM, $m/z = 298,3 [M + H]^+$ (Calc: 298,42).

- 5 De una manera similar, el compuesto del título **14** se preparó a partir del compuesto **HH y** se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento del 32 %). RMN ^1H : δ_{H} (400 MHz, CD_3OD): 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,49-4,20 (m, 2H), 4,10-3,60 (m, 2H), 3,40-3,21 (m, 1,5H), 3,12 (d, J = 20,6 Hz, 2H), 3,04-2,80 (m, 3H), 2,69-2,28 (m, 3,5H), 2,1 (d, J = 11,1 Hz, 0,5H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,71-1,42 (m, 2H), 1,32 (dd, J = 52,8, 6,8 Hz, 3H), 1,10-0,92 (m, 1H), 0,74-0,60 (m, 2H), 0,42-0,62 (m, 2H). CL/EM, $m/z = 369,2 [M + H]^+$ (Calc: 369,50).

- 10 (g) Se calentó una disolución del compuesto **11** (20 mg, 0,020 mmoles, 1,0 eq) en HCl 6 N ac. (1 ml) a reflujo durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (C18, 0-100 % 0,1 % de TFA en agua/0,1 % de TFA en acetonitrilo (ACN)) y se obtuvo como un sólido blanco. Se obtuvieron 7 mg (rendimiento del 35,0 %) del compuesto del título **15**.

- 15 RMN ^1H : δ_{H} (400 MHz, CD_3OD): 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76-6,65 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,85-3,43 (m, 5H), 3,35 (d, J = 12,2 Hz, 1,5H), 3,16 (d, J = 20,4 Hz, 1,5H), 3,05-2,82 (m, 3H), 2,80-2,51 (m, 4H), 2,10-1,49 (m, 4H), 1,10-0,95 (m, 1H), 0,71-0,63 (m, 2H), 0,42-0,32 (m, 2H).

CL/EM, $m/z = 356,1 [M + H]^+$ (Calc: 356,46).

Ejemplo 3

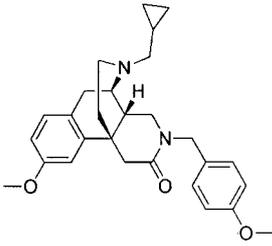
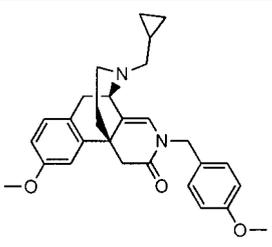
Las siguientes tablas proporcionan resultados sobre la eficacia de unión y la respuesta de actividad de los Compuestos de la invención ejemplificados en los receptores de opioides μ , δ y κ .

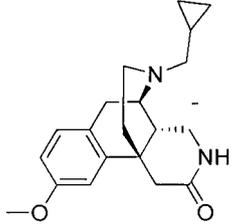
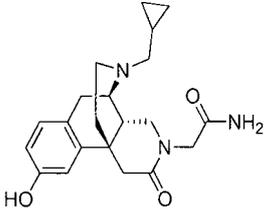
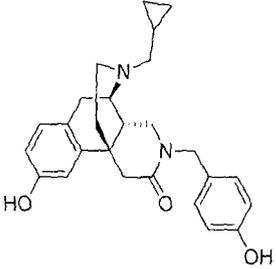
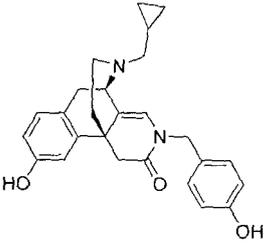
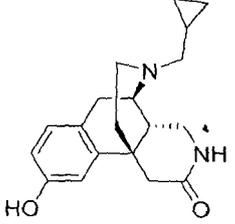
- 20 En la Tabla 1, la afinidad de unión de ciertos Compuestos de la invención por los receptores de opioides μ , δ y κ se determinó como se ha descrito anteriormente.

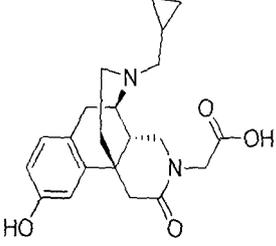
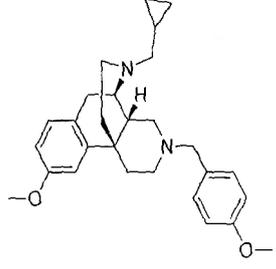
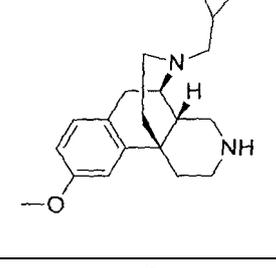
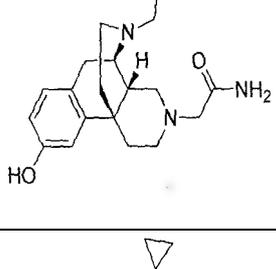
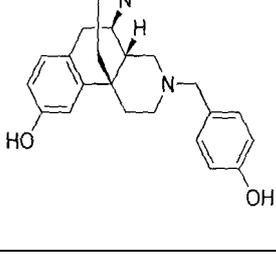
En la Tabla 2, la respuesta de actividad de ciertos Compuestos de la invención por los receptores de opioides μ , δ y κ se determinó como se ha descrito anteriormente para ensayos funcionales usando células HEK-293 o CHO.

Tabla 1

- 25 Afinidad de unión de derivados de morfina que contienen nitrógeno

Compuesto N.º	Estructura	Receptor de opioides		
		K_i (nM)		
		μ	κ	δ
1			410,89 ± 92,54	
2		218,10 ± 80,47	13,06 ± 2,00	

Compuesto N.º	Estructura	Receptor de opioides		
		K _i (nM)		
		μ	κ	δ
3			5,84 ± 0,59	
4		24,41 ± 7,61	0,55 ± 0,08	48,96 ± 17,66
5		12,77 ± 1,55	6,27 ± 1,45	22,92 ± 8,53
6		22,75 ± 8,32	1,27 ± 0,19	
7		5,61 ± 0,44	0,18 ± 0,02	15,02 ± 3,45

Compuesto N.º	Estructura	Receptor de opioides		
		K _i (nM)		
		μ	κ	δ
8		21,18 ± 6,62	4,03 ± 0,07	82,20 ± 30,14
9			204,49 ± 48,58	
10			37,00 ± 7,96	
11			0,26 ± 0,00	
12			0,98 ± 0,25	

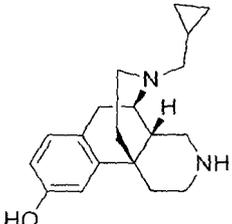
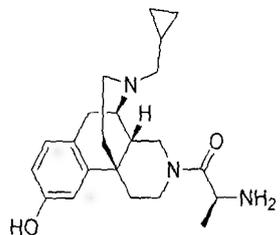
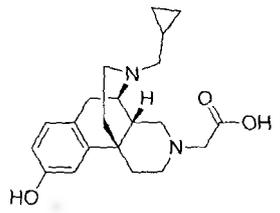
Compuesto N.º	Estructura	Receptor de opioides		
		K _i (nM)		
		μ	κ	δ
13		50,42 ± 16,66	0,21 ± 0,04	174,27 ± 33,67
14			0,09 ± 0,02	
15			2,52 ± 0,97	

Tabla 2

Respuesta de actividad de derivados de morfina que contienen nitrógeno

Compuesto N.º	Receptor de opioides					
	μ		κ		δ	
	CE ₅₀	E _{máx} (%)	CE ₅₀	E _{máx} (%)	CE ₅₀	E _{máx} (%)
	2	267,98 ± 44,05 nM	95,33 ± 2,73	713,94 ± 255,54 nM	68,80 ± 3,73	
3	856,14 ± 48,69 nM	62,67 ± 6,33	435,01 ± 73,96 nM	84,00 ± 6,03		
4	9,11 ± 1,22 nM	24,00 ± 1,87	80,84 ± 5,95 nM	62,00 ± 6,08	9,06 ± 0,94 nM	108,67 ± 3,28
5	45,87 ± 14,03 nM	30,00 ± 2,08	102,05 ± 19,93 nM	42,00 ± 4,04	4,39 ± 0,93 nM	71,00 ± 6,08
6	57,45 ± 15,47 nM	28,00 ± 1,15	30,61 ± 6,75 nM	41,67 ± 7,06		
7	13,12 ± 3,75	28,67 ± 3,33	5,10 ± 1,62	74,67 ± 2,96	8,70 ± 1,25	85,67 ± 6,89

Compuesto N.º	Receptor de opioides					
	μ		κ		δ	
	CE ₅₀	E _{máx} (%)	CE ₅₀	E _{máx} (%)	CE ₅₀	E _{máx} (%)
	nM		nM	nM		
8	6,06 ± 2,10 nM	12,33 ± 1,20	14,91 ± 2,71 nM	66,00 ± 0,58	2,41 ± 0,29 nM	110,00 ± 3,11
9	732,15 ± 70,13 nM	89,00 ± 3,21	1992,15 ± 338,77 nM	46,67 ± 5,46		
10	2178,40 ± 393,91 nM	66,67 ± 3,18	2178,91 ± 562,33 nM	71,33 ± 5,78		
11	2,44 ± 0,76 nM	87,25 ± 5,95	5,25 ± 1,09 nM	63,00 ± 6,43		
12	6,87 ± 0,84 nM	58,00 ± 6,66	20,76 ± 2,53 nM	54,33 ± 5,36		
13	29,43 ± 7,66 nM	61,00 ± 3,24	29,49 ± 14,77 nM	78,33 ± 5,84	36,54 ± 11,14 nM	83,33 ± 1,45
14	4,62 ± 1,55 nM	82,67 ± 6,69	1,98 ± 0,51 nM	86,00 ± 4,28		
15	28,64 ± 9,31 nM	53,33 ± 5,21	54,98 ± 18,87 nM	73,33 ± 4,26		

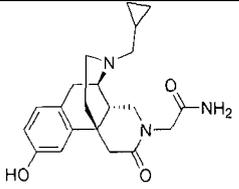
Los resultados de las pruebas *in vitro* de las Tablas 1 y 2 muestran que los Compuestos de la invención representativos en general tienen alta afinidad de unión por receptores de opioides, y que estos compuestos activan estos receptores como agonistas de parciales a completos. Por tanto, se espera que los Compuestos de la invención sean útiles para tratar Afecciones, particularmente dolor, que son sensibles a la activación de uno o más receptores de opioides.

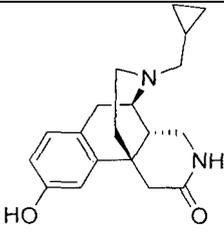
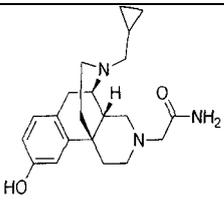
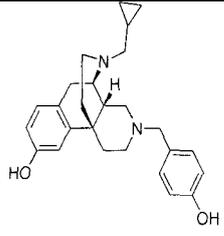
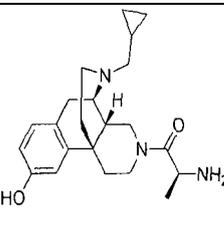
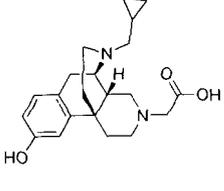
EJEMPLO 4

La siguiente TABLA 3 proporciona resultados de la respuesta de actividad de ciertos Compuestos de la invención en los receptores de opioides μ y κ determinados como se ha descrito anteriormente usando células U-2 OS.

Tabla 3

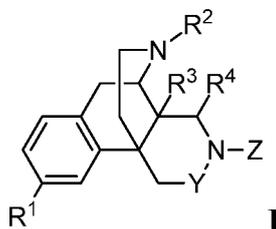
Respuesta de actividad de ciertos Compuestos de la invención

Compuesto N.º	Estructura	Receptor de opioides			
		μ		κ	
		CE ₅₀	E _{máx} (%)	CE ₅₀	E _{máx} (%)
4		7,05 ± 0,17 nM	39,00 ± 3,51	1,65 ± 0,054 nM	103,70 ± 2,60

Compuesto N.º	Estructura	Receptor de opioides			
		μ		κ	
		CE ₅₀	E _{máx} (%)	CE ₅₀	E _{máx} (%)
7		3,43 ± 0,43 nM	40,70 ± 3,18	0,21 ± 0,014 nM	106,00 ± 1,53
11		2,41 ± 0,36 nM	39,30 ± 3,28	0,92 ± 0,15 nM	102,30 ± 2,33
12		7,11 ± 2,99 nM	47,00 ± 8,14	6,51 ± 1,03 nM	109,70 ± 2,73
14		9,82 ± 1,96 nM	35,30 ± 4,18	0,16 ± 0,025 nM	104,00 ± 3,61
15		20,80 ± 0,89 nM	27,00 ± 3,00	5,44 ± 0,39 nM	107,70 ± 4,70

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



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

5 R^1 es hidrógeno, OH, halógeno, 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 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados; o -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo;

R^2 es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

15 (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 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados;

25 R^3 es hidrógeno, OH o halógeno; o alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados;

R^4 es hidrógeno; o

R^3 y R^4 forman juntos un enlace;

30 Z está seleccionado del grupo que consiste en

a) hidrógeno,

b) (cicloalquil)alquilo,

c) (cicloalquenil)alquilo,

d) arilalquilo,

35 e) heteroarilalquilo,

f) (heterociclo)alquilo,

g) -alquil-C(=O)NR⁵R⁶,

h) -alquil-C(=O)OR⁷,

i) -C(=O)-alquil-NR⁸R⁹,

40 j) -C(=O)-alquil-OR¹⁰, y

k) cianoalquilo, en donde

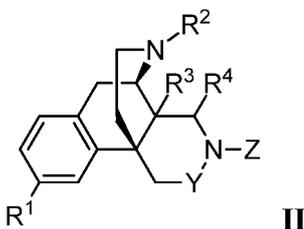
las porciones de cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo; y

5 en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo, en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo;

10 cada R^{11} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo; y

Y es C=O o CH₂.

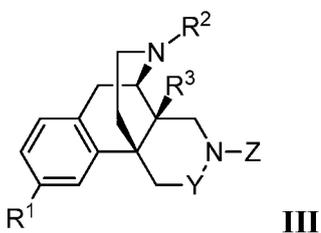
2. El compuesto de la reivindicación 1,
(a) que tiene la fórmula II:



15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 - R^4 , Z e Y son como se definieron en la reivindicación 1,

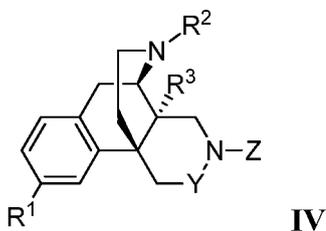
preferentemente

(a.i) que tiene la fórmula III:



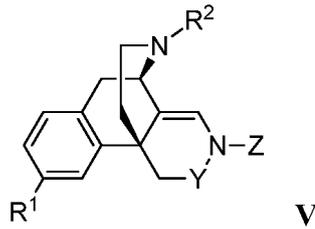
20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 - R^3 , Z e Y son como se definieron en la reivindicación 1, o

(a.ii) que tiene la fórmula IV:



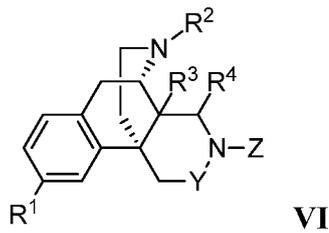
25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 - R^3 , Z e Y son como se definieron en la reivindicación 1, o

(a.iii) en donde R^3 y R^4 forman juntos un enlace, que tiene la fórmula V:



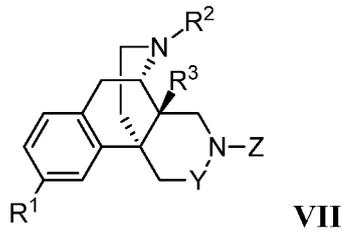
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b) que tiene la fórmula **VI**:



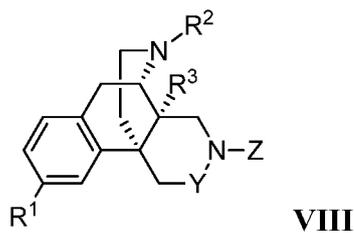
5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 - R^4 , Z e Y son como se definieron en la reivindicación 1, preferentemente

(b.i) en donde R^4 es hidrógeno, que tiene la fórmula **VII**:



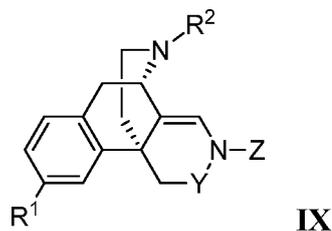
10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 - R^3 , Z e Y son como se definieron en la reivindicación 1, o

(b.ii) en donde R^4 es hidrógeno, que tiene la fórmula **VIII**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 - R^3 , Z e Y son como se definieron en la reivindicación 1, o

15 (b.iii) en donde R^3 y R^4 forman juntos un enlace, que tiene la fórmula **IX**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es hidrógeno, OH, halógeno, 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 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados,
- 5
preferentemente en donde R^1 es OH o alcoxi C_{1-6} sin sustituir,
adicionalmente preferentemente en donde R^1 es -O-PG.
- 10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (a) en donde R^2 es hidrógeno o carboxamido, o
- (b) en donde R^2 es 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 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halógeno, 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^{11} independientemente seleccionados,
- 15
preferentemente en donde R^2 es (cicloalquil) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}) o (cicloalquenil) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo, adicionalmente preferentemente adicionalmente preferentemente en donde R^2 es ciclopropilalquilo (C_{1-4}), ciclobutilalquilo (C_{1-4}), ciclopentilalquilo (C_{1-4}) o ciclohexilalquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} -amino, dialquil (C_{1-4})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} -carbonilo.
- 20
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno.
- 30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (A) en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en
- a) hidrógeno,
- b) (cicloalquil)alquilo (C_{1-6}),
- 35 c) (cicloalquenil)alquilo (C_{1-6}),
- d) arilalquilo (C_{1-6}),
- e) heteroarilalquilo (C_{1-6}),
- f) (heterociclo)alquilo (C_{1-6}),
- g) -alquil (C_{1-6})-C(=O)NR⁵R⁶,
- 40 h) -alquil (C_{1-6})-C(=O)OR⁷,
- i) -C(=O)-alquil (C_{1-6})-NR⁸R⁹,
- j) -C(=O)-alquil (C_{1-6})-OR¹⁰, y
- k) cianoalquilo (C_{1-6}), en donde
- 45 las porciones de cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil (C_{1-6})-amino, carboxi, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo y aminocarbonilo; y
- en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste

en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀, en donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aminocarbonilo, preferentemente

5 (A.i) en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en

a) hidrógeno,

b) (cicloalquil C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆),

c) (cicloalquenil C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆),

d) aril-C₆₋₁₂-alquilo (C₁₋₆),

10 e) heteroaril (de 5 a 10 miembros)-alquilo (C₁₋₆),

f) (heterociclo) (de 3 a 10 miembros)-alquilo (C₁₋₆),

g) -alquil (C₁₋₆)-C(=O)NR⁵R⁶,

h) -alquil (C₁₋₆)-C(=O)OR⁷,

i) -C(=O)-alquil (C₁₋₆)-NR⁸R⁹,

15 j) -C(=O)-alquil (C₁₋₆)-OR¹⁰, y

k) -(CH₂)₁₋₆-CN, en donde

las porciones de cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo; y

20 en donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo, o

25 (B) en donde Z es hidrógeno, o

(C) en donde Z es aril C₆₋₁₂-alquilo (C₁₋₄), en donde la porción de arilo está opcionalmente sustituida con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), amino, alquil C₁₋₂-amino, dialquil (C₁₋₂)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo, o

30 (D) en donde Z es bencilo sin sustituir o bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), amino, alquil C₁₋₂-amino, dialquil (C₁₋₂)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo.

(E) en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en

35 g) -alquil (C₁₋₄)-C(=O)NR⁵R⁶,

h) -alquil (C₁₋₄)-C(=O)OR⁷,

i) -C(=O)-alquil (C₁₋₄)-NR⁸R⁹, y

j) -C(=O)-alquil (C₁₋₄)-OR¹⁰, en donde

40 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, en donde los grupos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo y aminocarbonilo, preferentemente

(E.i) en donde Z es

45 g) -alquil (C₁₋₂)-C(=O)NH₂,

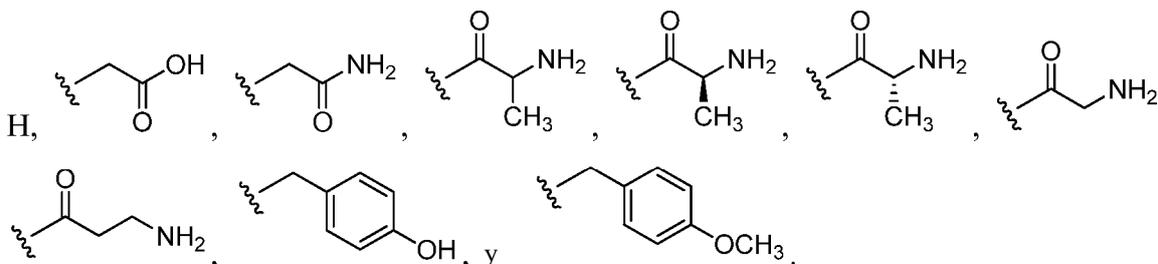
h) -alquil (C₁₋₂)-C(=O)OR⁷,

i) -C(=O)-alquil (C₁₋₂)-NR⁸R⁹, y

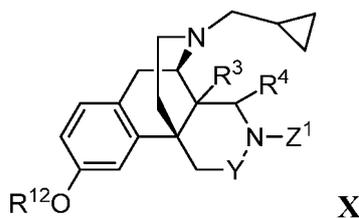
j) -C(=O)-alquil (C₁₋₂)-OR¹⁰, en donde

5 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo o etilo, o

(F) en donde Z está seleccionado del grupo que consiste en



7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula X:



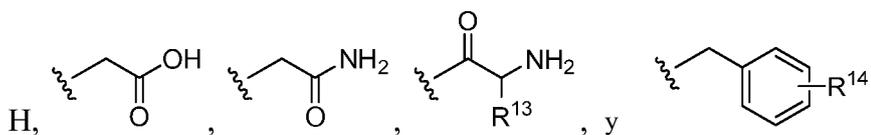
10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹² es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-carbonilo;

R³ y R⁴ son ambos hidrógeno o R³ y R⁴ forman juntos un enlace;

15 Y es C=O o CH₂; y

Z está seleccionado del grupo que consiste en



en donde R¹³ es alquilo C₁₋₄ y R¹⁴ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁₋₂), alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂-carbonilo y aminocarbonilo.

20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es OH o alcoxi C₁₋₆ sin sustituir;

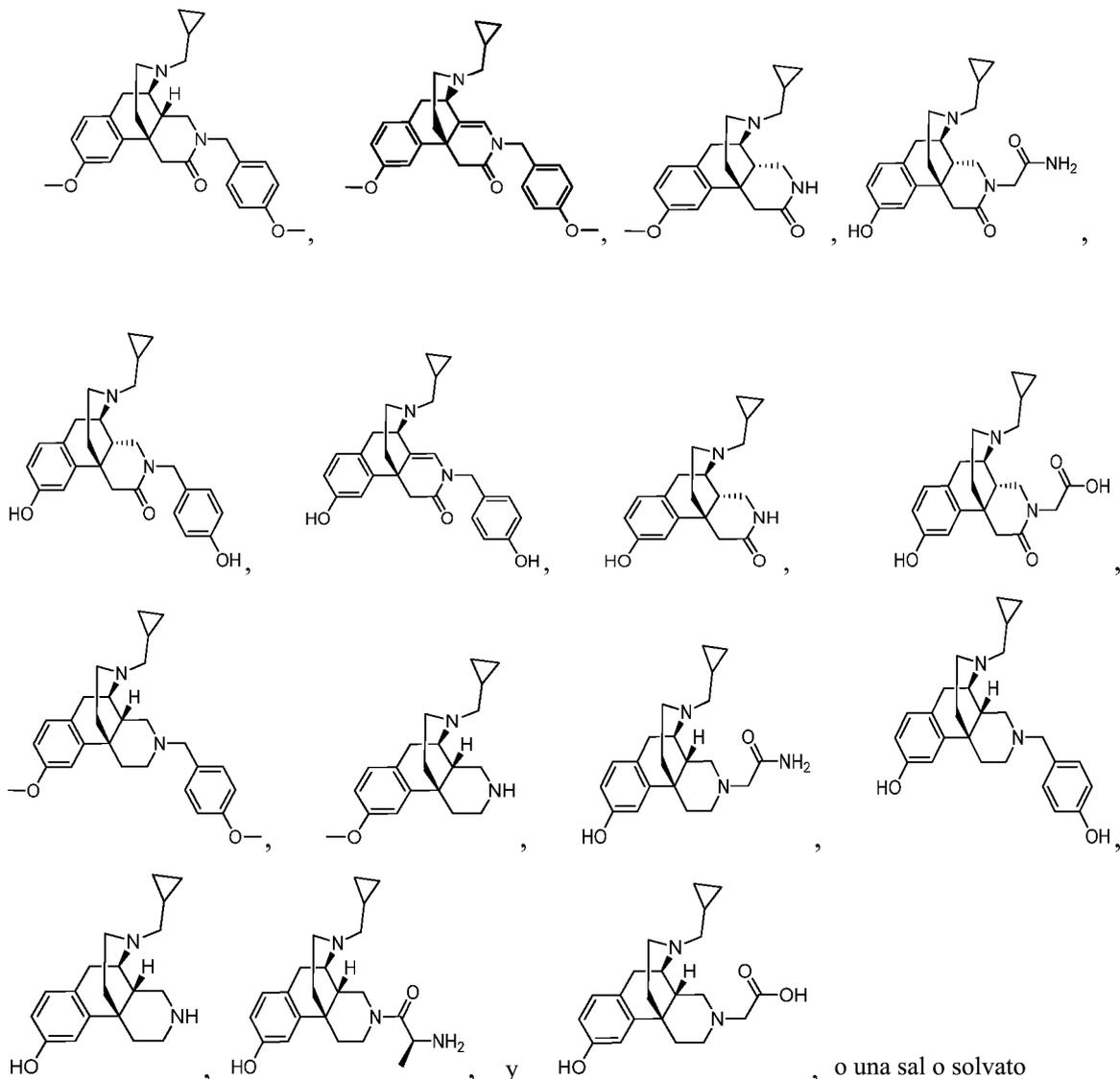
25 R² es ciclopropilalquilo (C₁₋₄), ciclobutilalquilo (C₁₋₄), ciclopentilalquilo (C₁₋₄) o ciclohexilalquilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil (C₁₋₄)-amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-carbonilo; y

R³ es hidrógeno.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 8, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es ciclopropilalquilo (C₁₋₄) sin sustituir, o

en donde R² es ciclopropilmetilo.

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

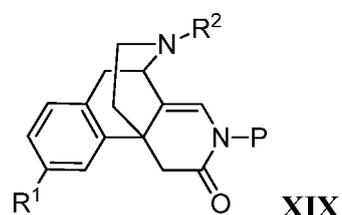
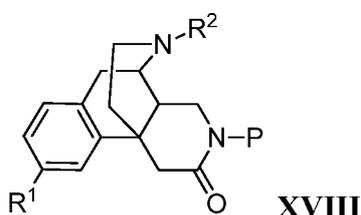


farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 11. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de dolor, estreñimiento, diarrea, prurito, un trastorno adictivo, abstinencia de adicción al alcohol o abstinencia de adicción a las drogas en un paciente,
- 10 en donde preferentemente dicho uso es para el tratamiento o la prevención de dolor, adicionalmente preferentemente en donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico, todavía adicionalmente preferentemente en donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor posoperatorio o dolor inflamatorio.
- 15 13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de dolor, estreñimiento, diarrea, prurito, un trastorno adictivo, abstinencia de adicción al alcohol o abstinencia de adicción a las drogas,

en donde preferentemente dicho uso es para el tratamiento o la prevención de dolor, adicionalmente preferentemente en donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico, todavía adicionalmente preferentemente en donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor posoperatorio o dolor inflamatorio.

- 5 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato, en donde el compuesto está radiomarcado con ^3H , ^{11}C o ^{14}C .
- 10 16. Un kit, que comprende un recipiente estéril que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para uso terapéutico.
17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula **XVIII** o fórmula **XIX**:



en donde P es un grupo protector de amina,

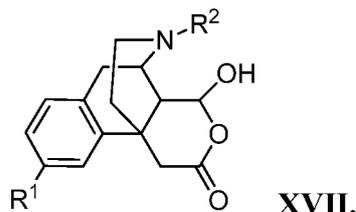
- 15 R^1 es hidrógeno, OH, halógeno, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, 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^{11} independientemente seleccionados; o -O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo; y
- 20

R^2 es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

- 25 (b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)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 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halógeno, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, 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^{11} independientemente seleccionados; y
- 30

cada R^{11} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcocarbonilo; que comprende realizar una aminación reductora en un compuesto de fórmula **XVII**:



35