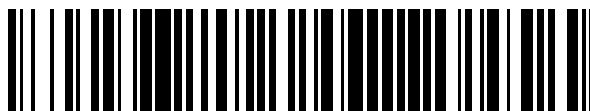


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 197**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 471/22 (2006.01)

C07D 519/00 (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/IB2013/002772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14091295**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013 E 13820881 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2931724**

54 Título: **Análogos de piridonamorfino y actividad biológica sobre los receptores opiodes**

30 Prioridad:

14.12.2012 US 201261737583 P
15.03.2013 US 201361789147 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TAFESSE, LAYKEA;
LOCKMAN, JEFFREY y
YOUNGMAN, MARK A.

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 631 197 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de piridonamorfino y actividad biológica sobre los receptores opiodes.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta solicitud está en el campo de la química médica. La solicitud se refiere a análogos de piridonamorfino novedosos, y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de estos compuestos. La solicitud también se refiere a métodos de preparación de análogos de piridonamorfino, y su uso.

Descripción de la técnica relacionada

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

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

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

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

45 Los agonistas del receptor opioide que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica se restringen periféricamente y se distribuyen de forma deficiente al sistema nervioso central después de una administración sistémica. Dichos compuestos conservarán una capacidad para producir analgesia actuando sobre los receptores opiodes periféricos, tales como los receptores opiodes κ periféricos, pero su potencia para producir efectos secundarios mediados centralmente se reducirá.

El documento WO-A-2009/067275 desvela análogos de opioide que son útiles como moduladores de los
50 receptores opiodes.

55 Existe la necesidad de analgésicos eficaces que trabajen actuando sobre los receptores opiodes. También existe la necesidad de analgésicos que trabajen actuando sobre los receptores opiodes periféricos. También existe la necesidad de analgésicos que trabajen actuando sobre los receptores opiodes centrales. También existe la necesidad de analgésicos que trabajen actuando sobre los receptores opiodes κ . También existe la necesidad de analgésicos que trabajen actuando sobre los receptores opiodes κ periféricos.

60 Breve resumen de la invención

65 En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos representados por las Fórmulas I-A a X-A e I-IX, a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, colectivamente denominados en el presente documento como "Compuestos de la Invención" (cada uno se denomina en lo sucesivo en el presente

documento como un "Compuesto de la invención").

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

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

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

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

20 La presente divulgación también proporciona métodos para tratar o prevenir una Afección, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, la Afección es dolor (incluyendo dolor agudo, dolor crónico (que incluye, pero sin limitación, dolor neuropático, dolor postoperatorio, y dolor inflamatorio), y dolor quirúrgico). Los Compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar o prevenir el dolor crónico.

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones son útiles para tratar o prevenir una Afección en un paciente.

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

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

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

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

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

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

55 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de Compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente. Preferiblemente, el receptor opioide μ o κ se modula, o ambos receptores opioides μ y κ se modulan.

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

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un Compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una Afección en un paciente.

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

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica, que comprende un Compuesto de la invención para tratar o prevenir un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides.

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

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona Compuestos de la invención radiomarcados, especialmente Compuestos de la invención radiomarcados con ^1H , ^{11}C y ^{14}C , y el uso de dichos compuestos como radioligandos para detectar la unión a un receptor opioide en ensayos de detección.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para detectar un compuesto candidato para determinar la capacidad de unirse a un receptor opioide, que comprende a) introducir una concentración fijada de un Compuesto de la invención radiomarcado en el receptor en condiciones que permitan la unión del compuesto radiomarcado al receptor para formar un complejo; b) titular el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

20 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 su uso terapéutico.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para elaborar Compuestos de la invención.

25 Realizaciones y ventajas adicionales de la divulgación se expondrán, en comparte, en la siguiente descripción, y fluirán a partir de la descripción, y pueden aprenderse por la práctica de la divulgación. Las realizaciones y ventajas de la divulgación se realizarán y se conseguirán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señaladas en las reivindicaciones adjuntas.

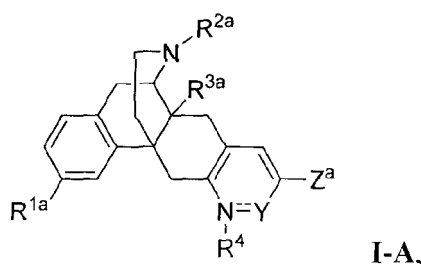
30 Debe apreciarse que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplares y explicativos, y no son restrictivos de la invención según se reivindica.

Descripción detallada de la invención

35 Ciertos Compuestos de la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores opioides (μ , δ , κ , ORL-1) central o periféricamente, o ambos. La respuesta farmacodinámica se puede atribuir al compuesto que estimula (agonista) o que inhibe (antagonista) el uno o más receptores. Ciertos Compuestos de la invención pueden antagonizar un receptor opioide, aunque también agonizar uno o más receptores diferentes. Los Compuestos de la invención que poseen actividad agonista pueden ser agonistas o bien totales o bien parciales.

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

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



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

50 R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi o aminocarbonilo; o alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquenoiloxi o alquinoiloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados; o -O-PG, donde PG es un grupo protector hidroxilo;

55 R^{2a} es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, 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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

R^{3a} es hidrógeno, hidroxilo, o halo; o alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

\equiv es un enlace sencillo o un doble enlace;

R^4 está ausente, es hidrógeno o alquilo;

Y es $C(=O)$ o COR^{4a} ; donde

R^{4a} es hidrógeno o alquilo; con la condición de que

1) cuando R^4 es hidrógeno o alquilo, entonces \equiv sea un enlace sencillo e Y sea $C(=O)$; y

2) cuando R^4 está ausente, entonces \equiv sea un doble enlace e Y sea COR^{4a} ;

Z^a es $-C(=O)R^{5a}$, donde

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en

(a) OH;

(b) alcoxi opcionalmente sustituido;

(c) $-NR^{6a}R^{7a}$;

(d) arilo opcionalmente sustituido;

(e) heteroarilo opcionalmente sustituido;

(f) cicloalquilo opcionalmente sustituido;

(g) cicloalqueno opcionalmente sustituido

(h) heterociclo opcionalmente sustituido;

(i) arilalquilo opcionalmente sustituido;

(j) heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

(k) (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido;

(l) (cicloalqueno)alquilo opcionalmente sustituido; y

(m) (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituido; donde

dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalqueno opcionalmente sustituido están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde

R^{6a} es hidrógeno o alquilo;

R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo, y dichas porciones de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados; o

R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente; y

cada R^{8a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi y alcoxicarbonilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula I-A, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde \equiv es un enlace sencillo, R^4 es hidrógeno o

alquilo, e Y es C(=O).

5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula I-A, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde \equiv es un doble enlace, R^4 está ausente, Y es COR^{4a} y R^{4a} es hidrógeno o alquilo.

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

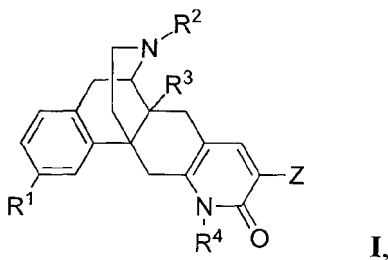
10 \equiv es un enlace sencillo;
 R^4 es hidrógeno o alquilo;
 Y es C(=O);
 R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en

15 (a) OH;
 (b) alcoxi opcionalmente sustituido; y
 (c) $-NR^{6a}R^{7a}$; donde

20 R^{6a} es hidrógeno o alquilo;
 R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, e hidroxialquilo; y cada R^{8a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxil, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxil, alcoxi y alcoxicarbonilo; y

25 R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , y R^4 son como se definen en relación con la Fórmula I-A.

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



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

35 R^1 es hidrógeno, OH, halo, ciano, carboxil, o aminocarbonilo; o alquilo, alquenoil, alquinoil, alcoxi, alquenoiloxi o alquinoiloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxil, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoil, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoil están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^8 independientemente seleccionados; o -O-PG, donde PG es un grupo protector hidroxilo;

40 R^2 es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

45 (b) alquilo, alquenoil, alquinoil, cicloalquilo, cicloalquenoil, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenoil)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 hidroxil, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxil, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoil, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoil están

50 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^8 independientemente seleccionados;
 R^3 es hidrógeno, OH, o halo; o alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxil, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoil, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoil están

55 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^8 independientemente seleccionados;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

Z es -C(=O)R⁵, donde

5

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

(a) OH;

10

(b) alcoxi opcionalmente sustituido; y

(c) -NR⁶R⁷, donde

15

R⁶ es hidrógeno o alquilo;

R⁷ es hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo; o

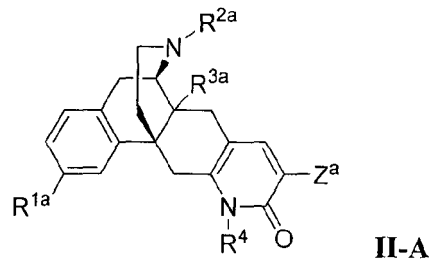
20

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente; y

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo.

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

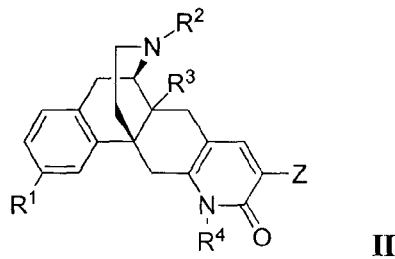
25



y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴ y Z^a son como se definen para la Fórmula I-A.

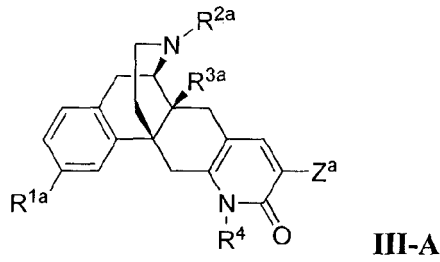
30

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



35 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R¹-R⁴ y Z son como se definen para la Fórmula I.

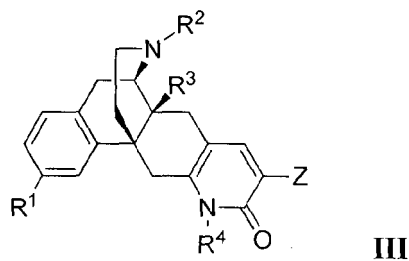
En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula III-A:



y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^{1a} - R^{3a} , R^4 y Z^a son como se definen para la Fórmula I-A.

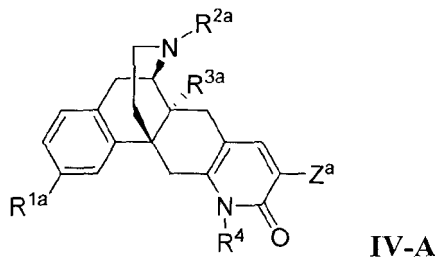
5

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



10 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^1 - R^4 y Z son como se definen para la Fórmula I.

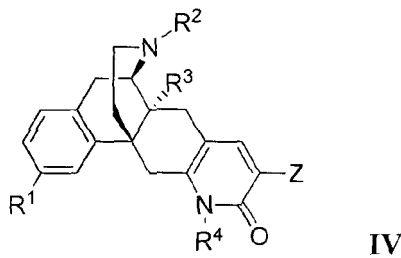
En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula IV-A:



15

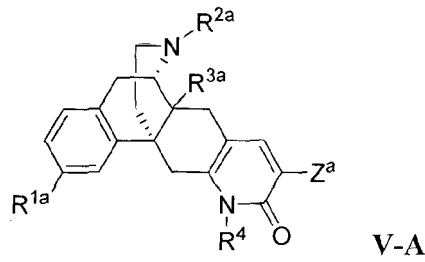
y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^{1a} - R^{3a} , R^4 y Z^a son como se definen para la Fórmula I-A.

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



25 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^1 - R^4 y Z son como se definen para la Fórmula I.

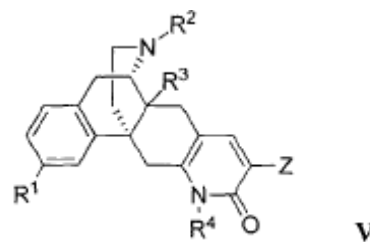
En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula V-A:



y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 y Z^a son como se definen para la Fórmula I-A.

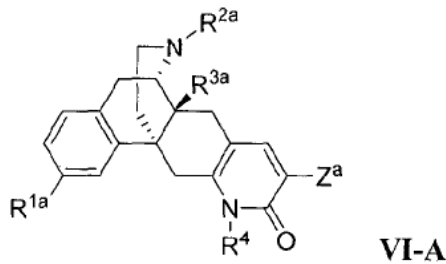
5

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



10 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^1 - R^4 y Z son como se definen para la Fórmula I.

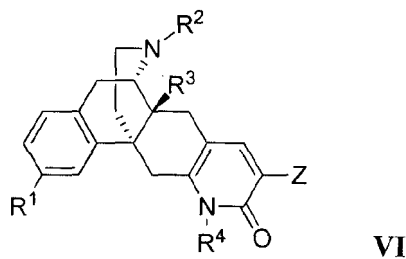
En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula VI-A:



15

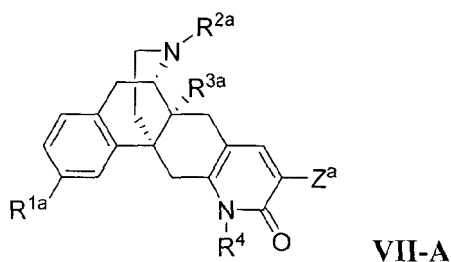
y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 y Z^a son como se definen para la Fórmula I-A.

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



25 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^1 - R^4 y Z son como se definen para la Fórmula I.

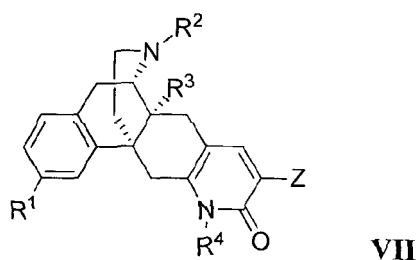
En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por la Fórmula VII-A:



y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^{1a}-R^{3a}, R⁴ y Z^a son como se definen para la Fórmula I-A.

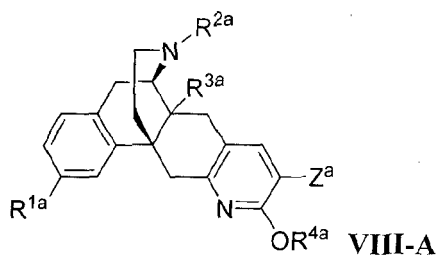
5

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



10 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R¹-R⁴ y Z son como se definen para la Fórmula I.

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



15

y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R^{1a}-R^{4a} y Z^a son como se definen para la Fórmula I-A.

20 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos representados por una cualquiera de la Fórmula I-A, II-A, III-A, IV-A, V-A, VI-A, VII-A, o VIII-A (denominadas colectivamente como "Fórmulas I-A a VIII-A"), donde R^{1a} es H, hidroxilo, halo, ciano, carboxi, o aminocarbonilo (es decir, -C(=O)NH₂). En otra realización, R^{1a} es hidroxilo.

25 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R¹ es H, OH, halo, ciano, carboxi, o aminocarbonilo (es decir, -C(=O)NH₂). En otra realización, R¹ es OH.

30 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{1a} es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquenoiloxi o alquinoiloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

35 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{1a} es alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, o alquinoiloxi C₂₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), carboxi, alcoxi

C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquenilo C₃₋₇, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados. Los grupos R^{8a} útiles incluyen hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), carboxi, alcoxi C₁₋₆, y alcoxicarbonilo C₁₋₆, y preferiblemente hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo (C₁₋₄), ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{1a} es alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, o alquiniloxi C₂₋₆, cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{1a} es alcoxi C₁₋₆ sin sustituir, alqueniloxi C₂₋₆ sin sustituir, o alquiniloxi C₂₋₆ sin sustituir.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{1a} es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi o sec-butoxi sin sustituir, y ventajosamente R^{1a} es metoxi sin sustituir.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{1a} es etenoxi, propenoxi, isopropenoxi, butenoxi, o sec-butenoxi sin sustituir. En otra realización, R^{1a} es etinoxio, propinoxio, butinoxio, o 2-butinoxio sin sustituir.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R¹ 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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R⁸ independientemente seleccionados. En otra realización, R¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, o alquiniloxi C₂₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquenilo C₃₋₇, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R⁸ independientemente seleccionados. Los grupos R⁸ útiles incluyen hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), carboxi, alcoxi C₁₋₆, y alcoxicarbonilo C₁₋₆, y preferiblemente hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄. En otra realización, R¹ es alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, o alquiniloxi C₂₋₆, cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄. En otra realización, R¹ es alcoxi C₁₋₆ sin sustituir, alqueniloxi C₂₋₆ sin sustituir, o alquiniloxi C₂₋₆ sin sustituir. En otra realización, R¹ es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi o sec-butoxi sin sustituir, y ventajosamente R¹ es etenoxi, propenoxi, isopropenoxi, butenoxi, o sec-butenoxi sin sustituir. En otra realización, R¹ es etinoxio, propinoxio, butinoxio, o 2-butinoxio sin sustituir.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{1a} es alcoxi C₁₋₆ sin sustituir o hidroxilo, y preferiblemente alcoxi C₁₋₄ sin sustituir o hidroxilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R¹ es alcoxi C₁₋₆ sin sustituir u OH, y preferiblemente alcoxi C₁₋₄ sin sustituir u OH.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es hidrógeno o carboxamido. En este aspecto de la invención, preferiblemente R^{2a} es hidrógeno, -CONH₂, -CON(H)alquilo C₁₋₄, -CON(alquilo C₁₋₄)₂, o -CON(H)Ph, y más preferiblemente R^{2a} es hidrógeno.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R² es hidrógeno o carboxamido. En este aspecto de la invención, preferiblemente R² es hidrógeno, -CONH₂, -CON(H)alquilo C₁₋₄, -CON(alquilo C₁₋₄)₂, o -CON(H)Ph, y más preferiblemente R² es hidrógeno.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueni)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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo,

cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), cicloalquenil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxicarbonilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo (C₁₋₄), o heteroaril 5 o 6 miembros-alcoxicarbonilo (C₁₋₄), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno
10 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), carboxil, alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquenilo C₃₋₇, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados. Los grupos R^{8a} útiles son aquellos que se han descrito anteriormente en relación con R^{1a}.

15 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, (cicloalquil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), (cicloalquenil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxicarbonilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo (C₁₋₄), o heteroaril 5 o 6 miembros-alcoxicarbonilo (C₁₋₄), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno
20 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxil, alcoxi C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil,
25 metilo, etilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxil, metoxil, etoxil, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

30 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y preferiblemente alquilo C₁₋₄ sin sustituir, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo, y más preferiblemente metilo o etilo.

35 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es (cicloalquil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄) o (cicloalquenil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), y especialmente (cicloalquil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), tales como ciclopropil-alquilo (C₁₋₄), ciclobutil-alquilo (C₁₋₄), ciclopentil-alquilo (C₁₋₄), o ciclohexil-alquilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxil, alcoxi C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno
40 independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxil, metoxil, etoxil, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. Preferiblemente, R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C₁₋₄) sin sustituir. En otra realización, R^{2a} es ciclohexil-alquilo (C₁₋₄) sin sustituir, tal como ciclohexilmetilo.

45 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es (ciclopropil)metilo, 2-(ciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo sin sustituir.

50 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es alquilo C₁₋₆, y preferiblemente alquilo C₁₋₄, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo (tal como flúor), haloalquilo (C₁₋₄) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo (C₁₋₂)), fenilo, y heterociclo (tal como tetrahidropirano). En una realización de este aspecto de la invención, R^{2a} es bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, tetrahidropirano-4-ilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, o 2,2-difluoroetilo.

55 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es alquenilo C₂₋₆, y preferiblemente alquenilo C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), halo (tal como flúor), haloalquilo (C₁₋₄) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo (C₁₋₂)), fenilo y heterociclo (tal como tetrahidropirano). En una realización de este aspecto de la invención, R^{2a} es 3-metil-but-2-enilo, 3-metilbut-3-enilo, o 4-fenilbut-2-enilo.

60 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R² es 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 hidroxil, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxil, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo,
65 cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R⁸ independientemente seleccionados. En una realización, R² es

alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), cicloalqueno C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), aril-alquilo (C₁₋₄), heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxycarbonilo (C₁₋₄), o heteroaril 5 o 6 miembros-alcoxycarbonilo (C₁₋₄), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalqueno C₃₋₇, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R⁸ independientemente seleccionados. Los grupos R⁸ útiles son aquellos que se han descrito anteriormente en relación con R¹. En otra realización, R² es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, (cicloalquil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), (cicloalqueno) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo (C₁₋₄), alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alcoxycarbonilo (C₁₋₄), o heteroaril 5 o 6 miembros-alcoxycarbonilo (C₁₋₄), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

En otra realización, R² es (cicloalquil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄) o (cicloalqueno) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), y especialmente (cicloalquil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), tales como ciclopropil-alquilo (C₁₋₄), ciclobutil-alquilo (C₁₋₄), ciclopropil-alquilo (C₁₋₄), o ciclohexil-alquilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄, y preferiblemente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxi, etoxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. Preferiblemente, R² es ciclopropil-alquilo (C₁₋₄) sin sustituir. En otra realización, R² es (ciclopropil)metilo, 2-(ciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo sin sustituir.

En otra realización, R² es alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y preferiblemente alquilo C₁₋₄ sin sustituir, tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, o terc-butilo, y más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{3a} es hidrógeno.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R³ es hidrógeno.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{3a} es hidroxilo o halo. En otra realización, R^{3a} es hidroxilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R³ es OH o halo. En otra realización, R³ es OH.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{3a} 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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{3a} es alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, o di-alquilamino (C₁₋₄), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), carboxi, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalqueno C₃₋₇, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados. Los grupos R^{8a} útiles son aquellos que se han descrito anteriormente en relación con R^{1a}.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{3a} es alcoxi C₁₋₆ sin sustituir o alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄)alquilamino, carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, 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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^8 independientemente seleccionados. En otra realización, R^2 es alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , o di-alquilamino (C_{1-6}), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino (C_{1-6}), carboxi, alcoxi C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_{3-7} , y cicloalqueno C_{3-7} , donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^8 independientemente seleccionados. Los grupos R^8 útiles son aquellos que se han descrito anteriormente en relación con 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 hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} .

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VII-A e I-VII, donde R^4 hidrógeno.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VII-A e I-VII, R^4 es alquilo, preferiblemente alquilo C_{1-6} , y más preferiblemente alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I-A, donde R^4 está ausente y R^{4a} es hidrógeno o alquilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es OH.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R^5 es OH.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es alcoxi opcionalmente sustituido. En este aspecto de la invención, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} 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 hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcocarbonilo. En otra realización, R^{5a} es alcoxi C_{1-4} sin sustituir, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, o terc-butoxi, o alcoxi C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} . En una realización, R^{5a} es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, o terc-butoxi.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R^5 es alcoxi opcionalmente sustituido. En este aspecto de la invención, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R^5 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 hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcocarbonilo. En otra realización, R^5 es alcoxi C_{1-4} sin sustituir, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, o terc-butoxi, o alcoxi C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} . En una realización, R^5 es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, o terc-butoxi.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo; y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcocarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo, y dichas porciones de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno y R^{7a} es como se define en relación a la Fórmula I-A.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es alquilo, y preferiblemente alquilo C_{1-6} (tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, o 3-metilbutilo) y R^{7a} es como se define en relación a la Fórmula I-A.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo, y preferiblemente alquilo C_{1-6} , y R^{7a} es hidrógeno.

- 5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} y R^{7a} son los dos hidrógeno.

10 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde cada uno de R^{6a} y R^{7a} es independientemente alquilo, tal como alquilo C_{1-6} (tal como, por ejemplo, metilo o etilo).

15 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, e hidroxialquilo. Los sustituyentes opcionales en los grupos carboxialquilo, (alcoxicarbonil)alquilo y (carboxamido)alquilo, típicamente 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados, se unen a las porciones alquilo del grupo R^{7a} . Los sustituyentes opcionales en este aspecto de la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, SH, alquiltio, guanidina, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo, donde dicho arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi y alcoxicarbonilo. En una realización, los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , di-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), SH, alquiltio C_{1-6} , guanidina, arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclo 5 a 10 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino (C_{1-6}), carboxilo, alcoxi C_{1-6} , y alcoxicarbonilo C_{1-6} .

- 30 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo, y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en carboxialquilo sin sustituir, (alcoxicarbonil)alquilo sin sustituir, (carboxamido)alquilo sin sustituir, e hidroxialquilo.

35 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo, y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en carboxialquilo, (alcoxicarbonil)alquilo, y (carboxamido)alquilo, cualquiera de los cuales está sustituido en la porción alquilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4} , di-alquilaminocarbonilo (C_{1-4}), SH, C_{1-4} alquiltio, guanidina, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , heterociclo de 5 o 6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcoxicarbonilo C_{1-4} .

45 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo, y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dichas porciones cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados. En una realización, R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-14} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (cicloalquenil C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (heterociclo de 3 a 7 miembros)-alquilo (C_{1-6}), aril C_{6-14} -alquilo (C_{1-6}), y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquilo (C_{1-6}), donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dichas porciones cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados. En otra realización, R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, (cicloalquil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquenil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}), aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}), donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dichas porciones cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados. En otra realización, R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquenilo de C_{3-6} condensados a un anillo de fenilo, tales como 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo. Los grupos R^{8a} adecuados son aquellos descritos en relación con R^{1a} .

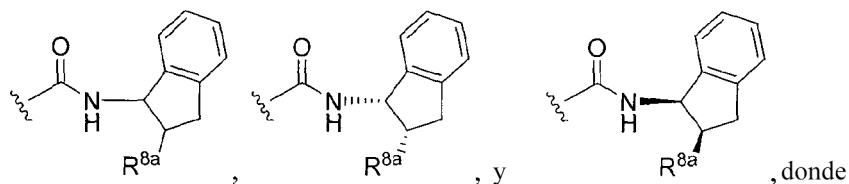
65 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A,

donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo, y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, fenilo, bencilo, fenetilo y 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R^5 es $-NR^6R^7$, donde R^6 es hidrógeno o alquilo; y R^7 es hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo. Los sustituyentes opcionales, típicamente 1, 2 o 3 sustituyentes, están unidos a las porciones alquilo del grupo R^7 . Los sustituyentes opcionales en este aspecto de la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, SH, alquiltio, guanidina, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo. Preferiblemente, los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , di-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), SH, alquiltio C_{1-6} , guanidina, arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclo 5 a 10 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino (C_{1-6}), carboxi, alcoxi C_{1-6} , y alcoxicarbonilo C_{1-6} . Más preferiblemente, la porción alquilo de R^7 está sustituida con 1 o 2 sustituyentes opcionales seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4} , di-alquilaminocarbonilo (C_{1-4}), SH, C_{1-4} alquiltio, guanidina, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , heterociclo de 5 o 6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcoxicarbonilo C_{1-4} .

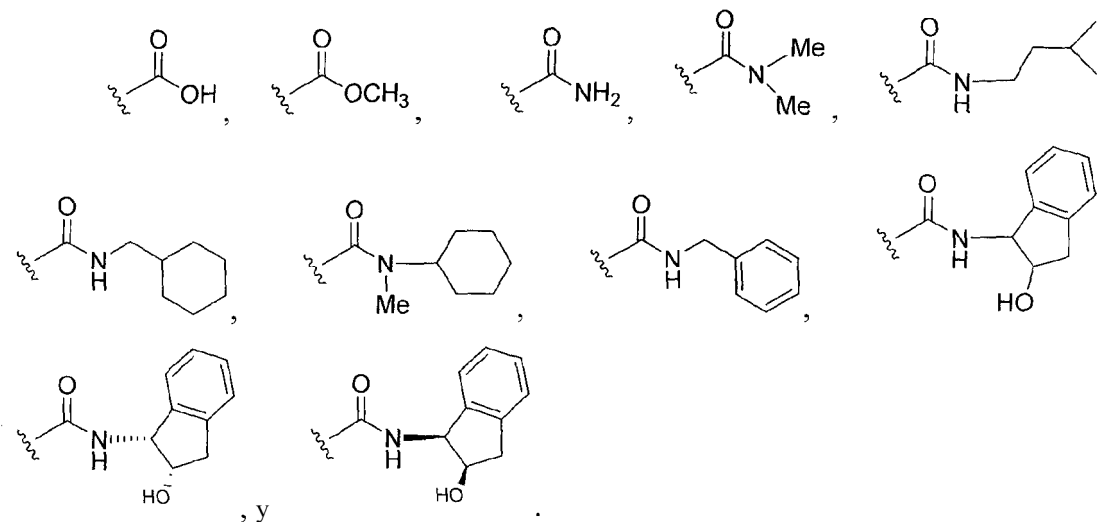
En una realización de este aspecto de la invención, R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^7 es hidrógeno. En otra realización, R^6 y R^7 son los dos hidrógenos.

30 En otra realización, Z^a se selecciona del grupo que consiste en



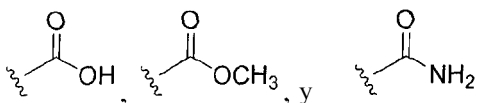
35 R^{8a} es como se ha definido anteriormente en relación con la Fórmula I-A.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde Z^a se selecciona del grupo que consiste en



40 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde

Z se selecciona del grupo que consiste en



- 5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, R^{6a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^{7a} es carboxialquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, o (carboxamido)-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, y preferiblemente R^{7a} es carboxialquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, o (carboxamido)-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En este aspecto de la invención, preferiblemente R^{7a} es $-CHR^{9a}-C(=O)-Z^{1a}$, donde

15 R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, (aminocarbonil)alquilo, (alquilaminocarbonil)alquilo, (dialquilaminocarbonil)alquilo, mercaptoalquilo, (alquiltio)alquilo, guanidinoalquilo, arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo; y

20 Z^{1a} es OR^{10a} o $NR^{11a}R^{12a}$, donde R^{10a} es hidrógeno o alquilo; y cada uno de R^{11a} y R^{12a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

25 Típicamente, R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , monohidroxi-alquilo (C_{1-6}), carboxi-alquilo (C_{1-6}), amino-alquilo (C_{1-6}), (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-6}), (alquilaminocarbonil C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}), (di-alquilaminocarbonil (C_{1-4}))-alquilo (C_{1-6}), mercapto-alquilo (C_{1-6}), (alquiltio C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}), guanidino-alquilo (C_{1-6}), aril C_{6-12} -alquilo (C_{1-6}), (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (cicloalquenil C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-6}), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-6}), donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo (C_{1-4}), ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcoxicarbonilo C_{1-4} . En otra realización, R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , monohidroxi-alquilo (C_{1-4}), carboxi-alquilo (C_{1-4}), amino-alquilo (C_{1-4}), (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-4}), (alquilaminocarbonil C_{1-2})-alquilo (C_{1-4}), (di-alquilaminocarbonil (C_{1-2}))-alquilo (C_{1-4}), mercapto-alquilo (C_{1-4}), (alquiltio C_{1-2})-alquilo (C_{1-4}), guanidino-alquilo (C_{1-4}), aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), (cicloalquil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquenil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}), donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-2} , haloalquilo (C_{1-2}), ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-2} , di-alquilamino (C_{1-2}), carboxi, alcoxi C_{1-2} , y alcoxicarbonilo C_{1-2} . En otra realización, R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , carboxi-alquilo (C_{1-4}), (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-4}), (alquilaminocarbonil C_{1-2})-alquilo (C_{1-4}), (di-alquilaminocarbonil (C_{1-2}))-alquilo (C_{1-4}), fenil-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquenil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}) (tal como morfolin-4-il-alquilo (C_{1-4})), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}) (tal como tetrazolil-alquilo (C_{1-4}) (1H-tetrazol-1-ilo o 1H-tetrazol-5-ilo) y piridinil-alquilo (C_{1-4}) (piridin-2-il-alquilo (C_{1-4}), piridin-3-il-alquilo (C_{1-4}) o piridin-4-il-alquilo (C_{1-4}))), donde las porciones fenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-2} , haloalquilo (C_{1-2}), ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-2} , di-alquilamino (C_{1-2}), carboxi, alcoxi C_{1-2} , y alcoxicarbonilo C_{1-2} . En otra realización, R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-2}), y fenil-alquilo (C_{1-2}), tales como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, aminocarbonilmetilo y bencilo.

50 En una realización, Z^{1a} es OR^{10a} , donde R^{10a} es hidrógeno o alquilo, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y más preferiblemente R^{10a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otra realización, Z^{1a} es OH. En otra realización, Z^{1a} es OCH_3 u OC_2H_5 .

55 En otra realización, Z^{1a} es $NR^{11a}R^{12a}$, donde cada uno de R^{11a} y R^{12a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, y preferiblemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y más preferiblemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} . En otra realización, Z^{1a} es NH_2 . En otra realización, Z^{1a} es $N(H)CH_3$, $N(H)C_2H_5$, o $N(CH_3)_2$.

60 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R^5 es $-NR^6R^7$, R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^7 es carboxialquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, o (carboxamido)-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, y

preferiblemente R^7 es carboxialquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, o (carboxamido)-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En este aspecto de la invención, preferiblemente R^7 es $-CHR^9-C(=O)-Z^1$, donde

5 R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, (aminocarbonil)alquilo, (alquilaminocarbonil)alquilo, (dialquilaminocarbonil)alquilo, mercaptoalquilo, (alquiltio alquilo, guanidinoalquilo, arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo; y

Z^1 es OR^{10} o $NR^{11}R^{12}$, donde

R^{10} es hidrógeno o alquilo; y

15 cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

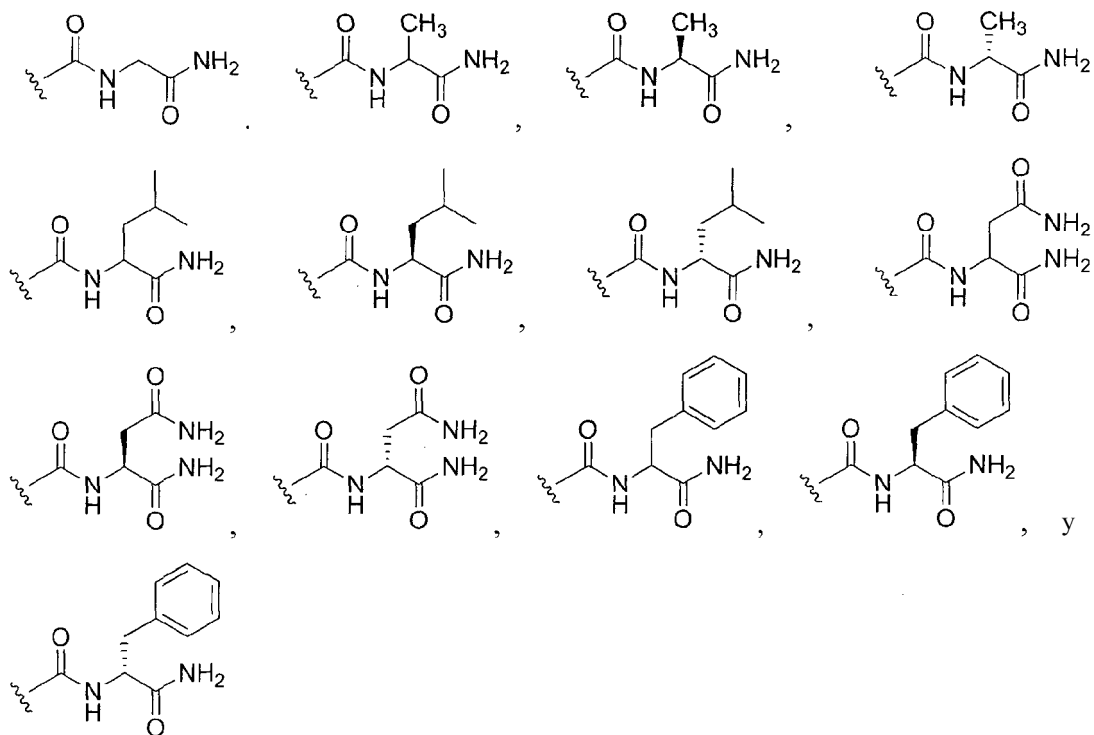
Típicamente, R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , monohidroxi-alquilo (C_{1-6}), carboxi-alquilo (C_{1-6}), amino-alquilo (C_{1-6}), (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-6}), (alquilaminocarbonil C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}), (di-alquilaminocarbonil (C_{1-4}))-alquilo (C_{1-6}), mercapto-alquilo (C_{1-6}), (alquiltio C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}), guanidino-alquilo (C_{1-6}), aril C_{6-12} -alquilo (C_{1-6}), (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (cicloalquenil C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-6}), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-6}), donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcoxicarbonilo C_{1-4} . En otra realización, R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , monohidroxi-alquilo (C_{1-4}), carboxi-alquilo (C_{1-4}), amino-alquilo (C_{1-4}), (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-4}), (alquilaminocarbonil C_{1-2})-alquilo (C_{1-4}), (di-alquilaminocarbonil (C_{1-2}))-alquilo (C_{1-4}), mercapto-alquilo (C_{1-4}), (alquiltio C_{1-2})-alquilo (C_{1-4}), guanidino-alquilo (C_{1-4}), aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), (cicloalquil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquenil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}), donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-2}), amino, alquilamino C_{1-2} , di-alquilamino (C_{1-2}), carboxi, alcoxi C_{1-2} , y alcoxicarbonilo C_{1-2} . En otra realización, R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , carboxi-alquilo (C_{1-4}), (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-4}), (alquilaminocarbonil C_{1-2})-alquilo (C_{1-4}), (di-alquilaminocarbonil (C_{1-2}))-alquilo (C_{1-4}), fenil-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquenil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}) (tal como morfolin-4-il-alquilo (C_{1-4})), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}) (tal como tetrazolil-alquilo (C_{1-4}) (1H-tetrazol-1-ilo o 1H-tetrazol-5-ilo) y piridinil-alquilo (C_{1-4}), piridin-2-il-alquilo (C_{1-4}), piridin-3-il-alquilo (C_{1-4}) o piridin-4-il-alquilo (C_{1-4})), donde las porciones fenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-2}), amino, alquilamino C_{1-2} , di-alquilamino (C_{1-2}), carboxi, alcoxi C_{1-2} , y alcoxicarbonilo C_{1-2} . En otra realización, R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-2}), y fenil-alquilo (C_{1-2}), tales como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, aminocarbonilmetilo y bencilo.

En una realización, Z^1 es OR^{10} , donde R^{10} es hidrógeno o alquilo, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y más preferiblemente R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otra realización, Z^1 es OH. En otra realización, Z^1 es OCH_3 u OC_2H_5 .

En otra realización, Z^1 es $NR^{11}R^{12}$, donde cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, y preferiblemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y más preferiblemente cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} . En otra realización, Z^1 es NH_2 . En otra realización, Z^1 es $N(H)CH_3$, $N(H)C_2H_5$, o $N(CH_3)_2$.

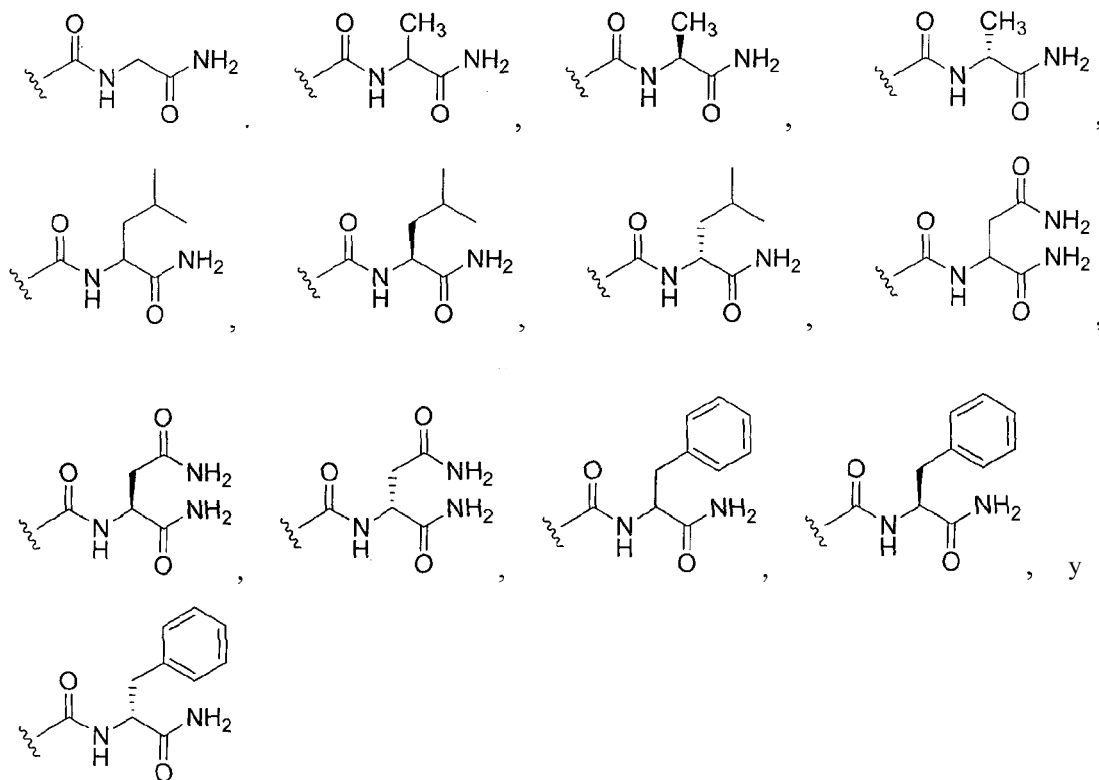
En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas IA-VIII-A, donde Z^a se selecciona del grupo que consiste en

55



En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde Z se selecciona del grupo que consiste en

5

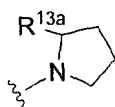


10 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es -NR^{6a}R^{7a}, R^{6a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^{7a} es hidroxialquilo. En esta realización, R^{7a} es preferiblemente monohidroxialquilo (C₁₋₄) o dihidroxialquilo (C₁₋₄). Ventajosamente, R^{7a} es 1,2-dihidroxi-etilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R^5 es $-NR^6R^7$, R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^7 es hidroxialquilo. En esta realización, R^7 es preferiblemente monohidroxi-alquilo (C_{1-4}) o dihidroxi-alquilo (C_{1-4}). Ventajosamente, R^7 es 1,2-dihidroxietilo.

5 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{6a} es $-NR^{6a}R^{7a}$ y R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente. En otra realización, el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos. En este aspecto de la invención, los anillos heterocíclicos útiles incluyen anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros sin sustituir o sustituidos que contienen 1-2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos diferentes. En una realización, el anillo heterocíclico es un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir que contiene 1 átomo de nitrógeno, tal como pirrolidin-1-ilo sustituido o sin sustituir. En otra realización, el anillo heterocíclico es un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido o sin sustituir que contiene 1 átomo de nitrógeno y 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno o azufre, tal como, por ejemplo, un morfolinilo, tiomorfolinilo, y dioxidotiomorfolinilo sustituido o sin sustituir. En otra realización, el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido es un sistema anular bicíclico opcionalmente sustituido. En este aspecto, los anillos heterocíclicos adecuados incluyen sistemas anulares de 7-10 miembros sin sustituir o sustituidos que contienen 1-2 átomos de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos diferentes, tales como, por ejemplo, isoindolin-2-ilo y azabicyclo[3,2,1]octan-8-ilo. Los sustituyentes opcionales adecuados incluyen hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo (C_{1-4}), ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, (alquilamino C_{1-4})carbonilo, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcoxicarbonilo C_{1-4} .

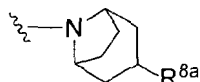
En otra realización, R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman



, donde

R^{13a} es hidrógeno, aminocarbonilo o (alquilamino C_{1-4})carbonilo; y preferiblemente R^{13a} es hidrógeno, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo o (etil amino)carbonilo.

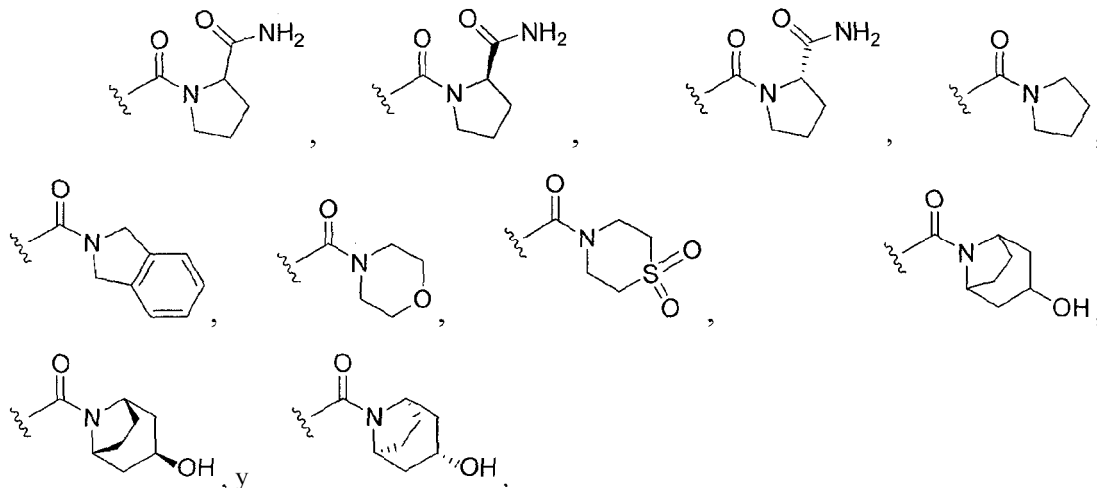
En otra realización, R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman



, donde

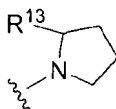
R^{8a} es como se ha definido anteriormente en relación con Fórmula I-A.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde Z^a se selecciona del grupo que consiste en



En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde

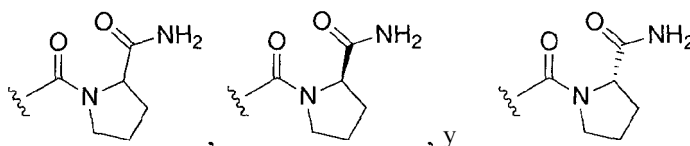
5 R^5 es $-NR^6R^7$ y R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente, y preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Los anillos heterocíclicos útiles incluyen anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros sin sustituir o sustituidos que contienen 1-2 átomos de nitrógeno, y preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido que contiene 1 átomo de nitrógeno. Los sustituyentes opcionales adecuados incluyen hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, aminocarbonilo, (alquilamino C_{1-4})carbonilo, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcoxicarbonilo C_{1-4} . En una realización, R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman



, donde

10 R^{13} es aminocarbonilo o (alquilamino C_{1-4})carbonilo; y preferiblemente R^{13} es aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo o (etilamino)carbonilo.

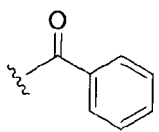
15 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde Z se selecciona del grupo que consiste en



20 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; y donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo o cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo. En una realización, R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-14} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclo de 3 a 7 miembros, aril C_{6-14} -alquilo (C_{1-6}), y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquilo (C_{1-6}), (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (cicloalquenil C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (heterociclo de 3 a 7 miembros)-alquilo (C_{1-6}), donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dichas porciones arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados. En otra realización, R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , heterociclo de 5 o 6 miembros, aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), (cicloalquenil C_{3-6})-alquilo (C_{1-4}), y (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-4}), donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dichas porciones arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados. Los grupos R^{8a} adecuados son aquellos descritos en relación con R^{1a} .

45 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{5a} es fenilo o fenilo sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

50 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde Z^a es



En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde

- 5 R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir;
- R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que
10 consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ;
- R^{3a} es hidrógeno; y
- 15 R^4 es hidrógeno o metilo.

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde

- 20 R^1 es OH o alcoxi C_{1-6} sin sustituir;
- R^2 es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que
25 consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ;
- R^3 es hidrógeno; y
- R^4 es hidrógeno.
- 30 Los compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}) sin sustituir.

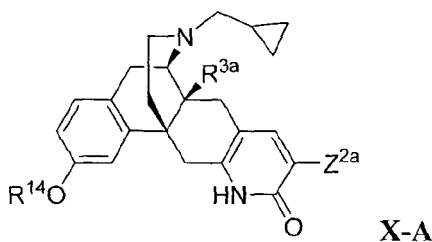
En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, y especialmente Fórmula III-A, donde R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir; R^{2a} es alquilo C_{1-4} sin sustituir, o
35 ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ; R^{3a} es hidrógeno o OH; y R^4 es hidrógeno. En esta realización, R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}) preferiblemente sin sustituir.

- 40 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A, donde R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir; R^{2a} es alquilo C_{1-6} (preferiblemente alquilo C_{1-4}) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo (tal como flúor), haloalquilo (C_{1-4}) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo (C_{1-2})), fenilo, y heterociclo (tal como tetrahidropiraniilo); alqueno C_{2-6} sin
45 sustituir (preferiblemente alqueno C_{2-4}) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} (tal como metilo), halo (tal como flúor), haloalquilo (C_{1-4}) (tal como, por ejemplo, trifluoro-alquilo (C_{1-2})), fenilo, y heterociclo (tal como tetrahidropiraniilo); R^{3a} es hidrógeno o hidroxilo; y R^4 es hidrógeno.

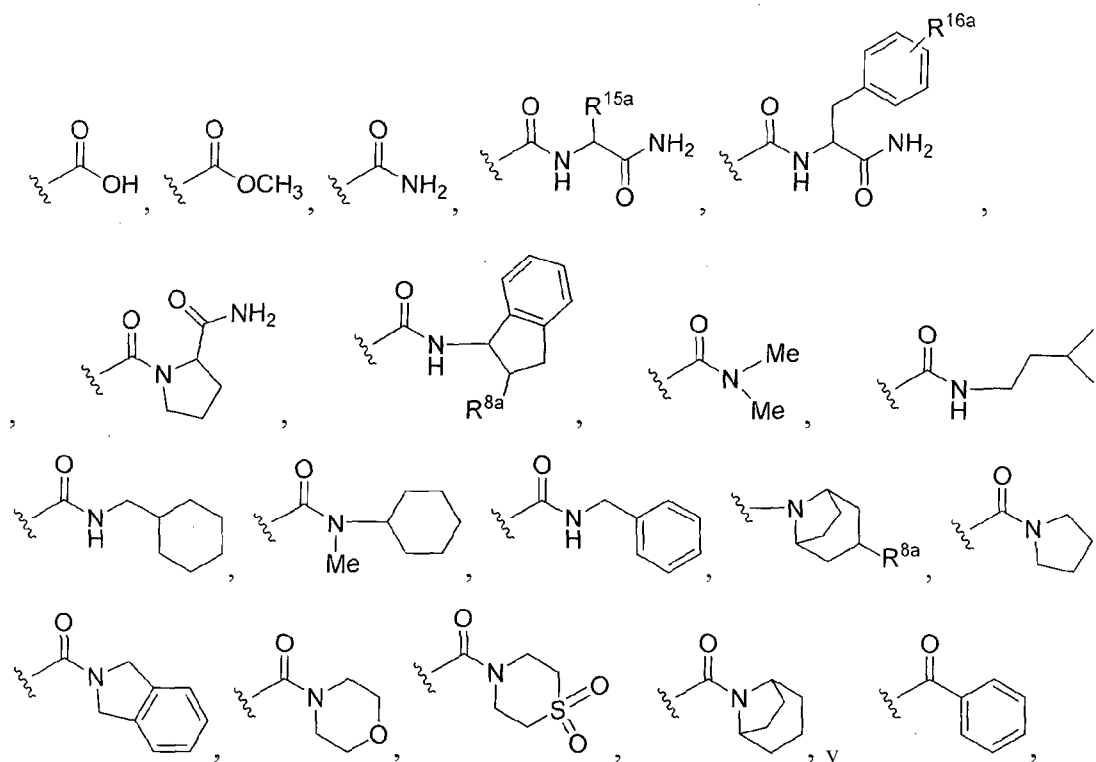
- 50 Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, donde R^2 es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}) sin sustituir.

- 55 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VII, y especialmente Fórmula III, donde R^1 es OH o alcoxi C_{1-6} sin sustituir; R^2 es alquilo C_{1-4} sin sustituir, o ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ; R^3 es hidrógeno o OH; y R^4 es hidrógeno. En esta realización, R^2 es preferiblemente ciclopropil-alquilo (C_{1-4}) sin sustituir.

- 60 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I-A, donde R^{2a} es (ciclopropil)metilo y R^4 es hidrógeno, representados por la Fórmula X-A:

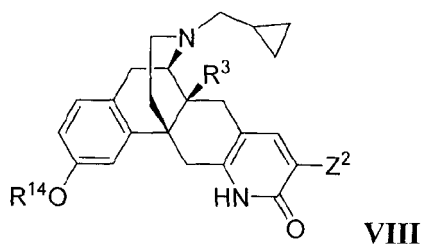


5 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R¹⁴ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcóxicarbonilo C₁₋₄, y R^{3a} es hidrógeno o OH, y Z^{2a} se selecciona del grupo que consiste en



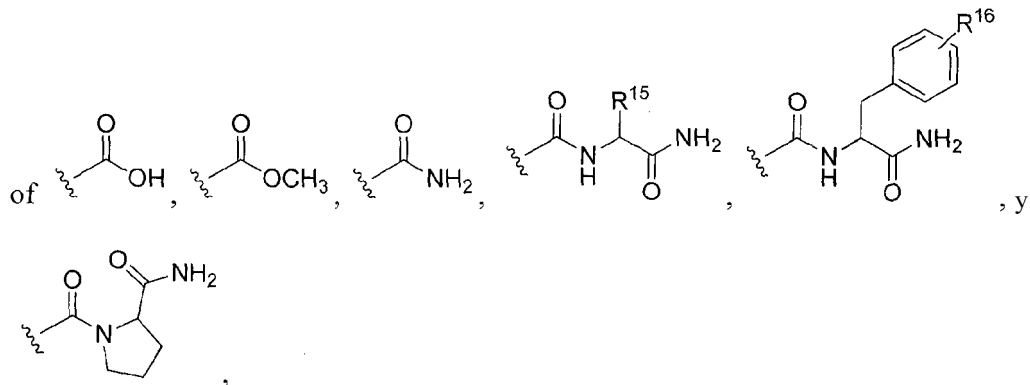
10 donde R^{15a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o -alquil (C₁₋₄)-C(=O)NH₂, R^{16a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₂), alcoxi C₁₋₂, alcóxicarbonilo C₁₋₂, y aminocarbonilo, y R^{8a} es como se define para la Fórmula I-A.

15 En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, donde R² es (ciclopropil)metilo y R⁴ es hidrógeno, representado por la Fórmula VIII:



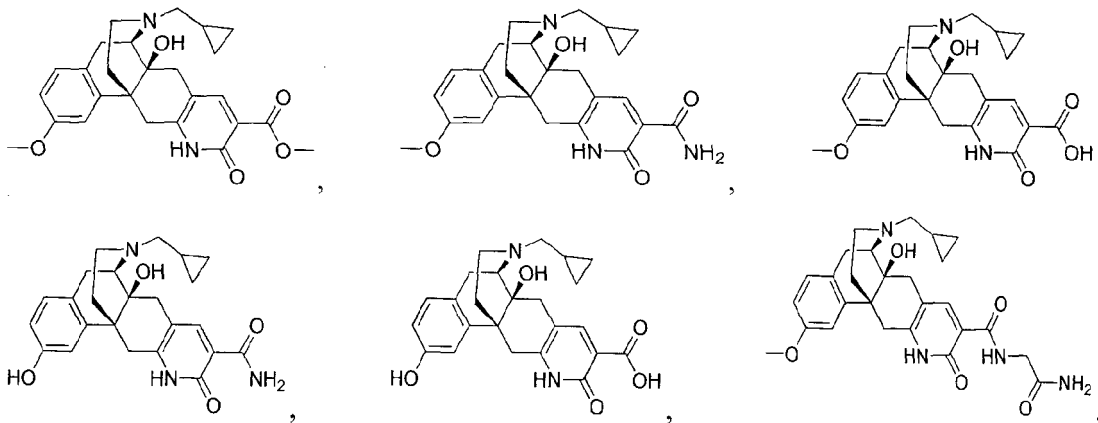
20 y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, donde R¹⁴ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo,

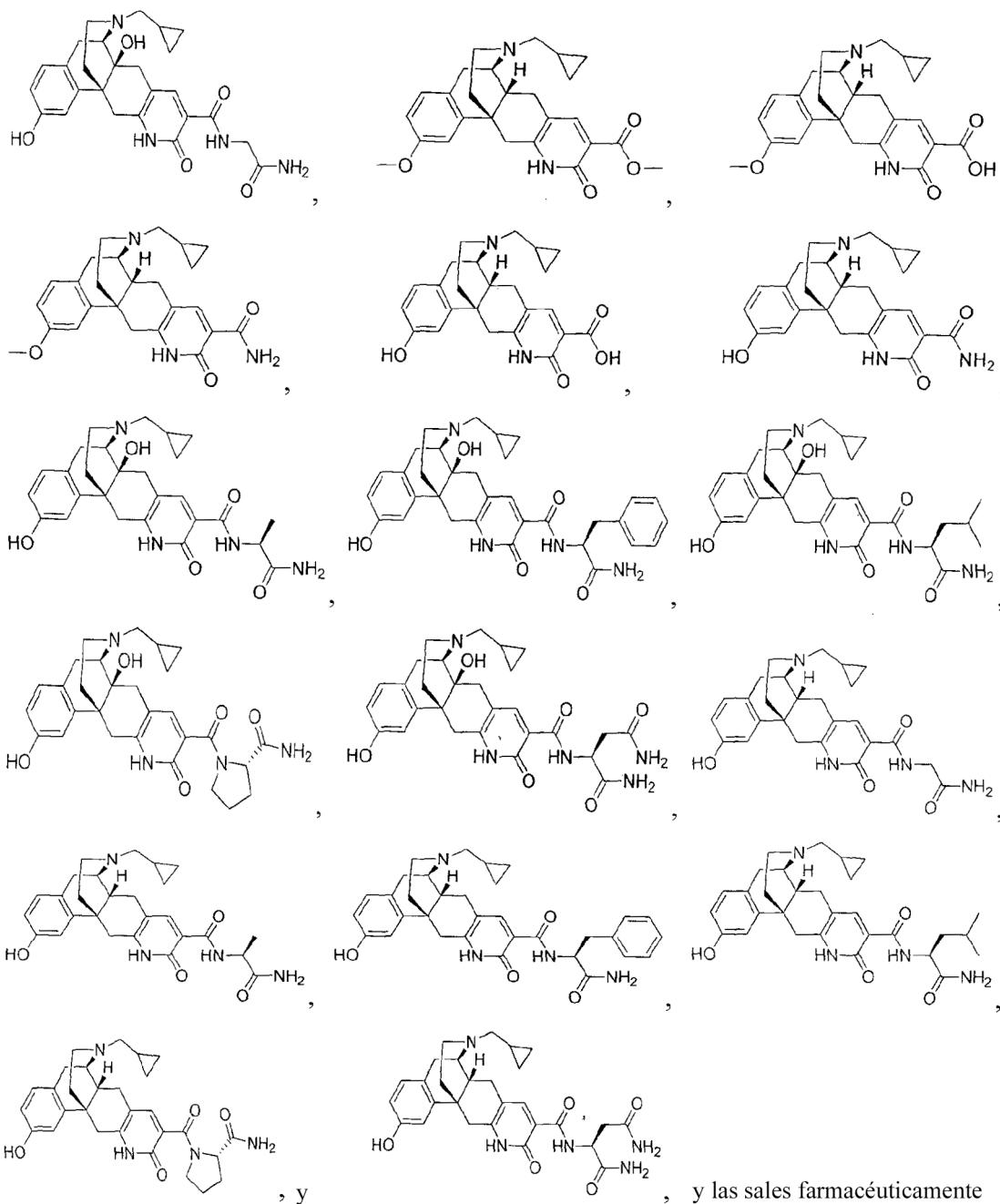
halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcóxicarbonilo C₁₋₄, y R³ es hidrógeno o OH, y Z² se selecciona del grupo que consiste en



5 donde R¹⁵ es alquilo C₁₋₄ o -alquil (C₁₋₄)-C(=O)NH₂, y R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₂), alcoxi C₁₋₂, alcóxicarbonilo C₁₋₂, y aminocarbonilo.

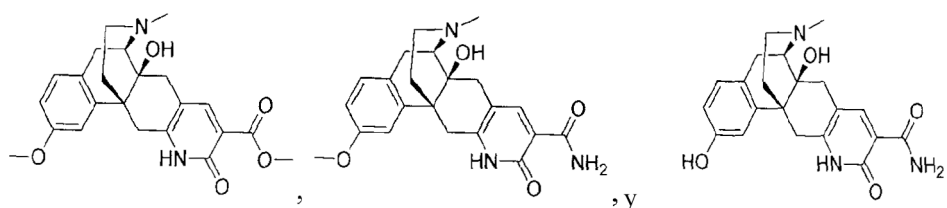
10 En otra realización, los Compuestos de la invención incluyen:





aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la invención incluyen:

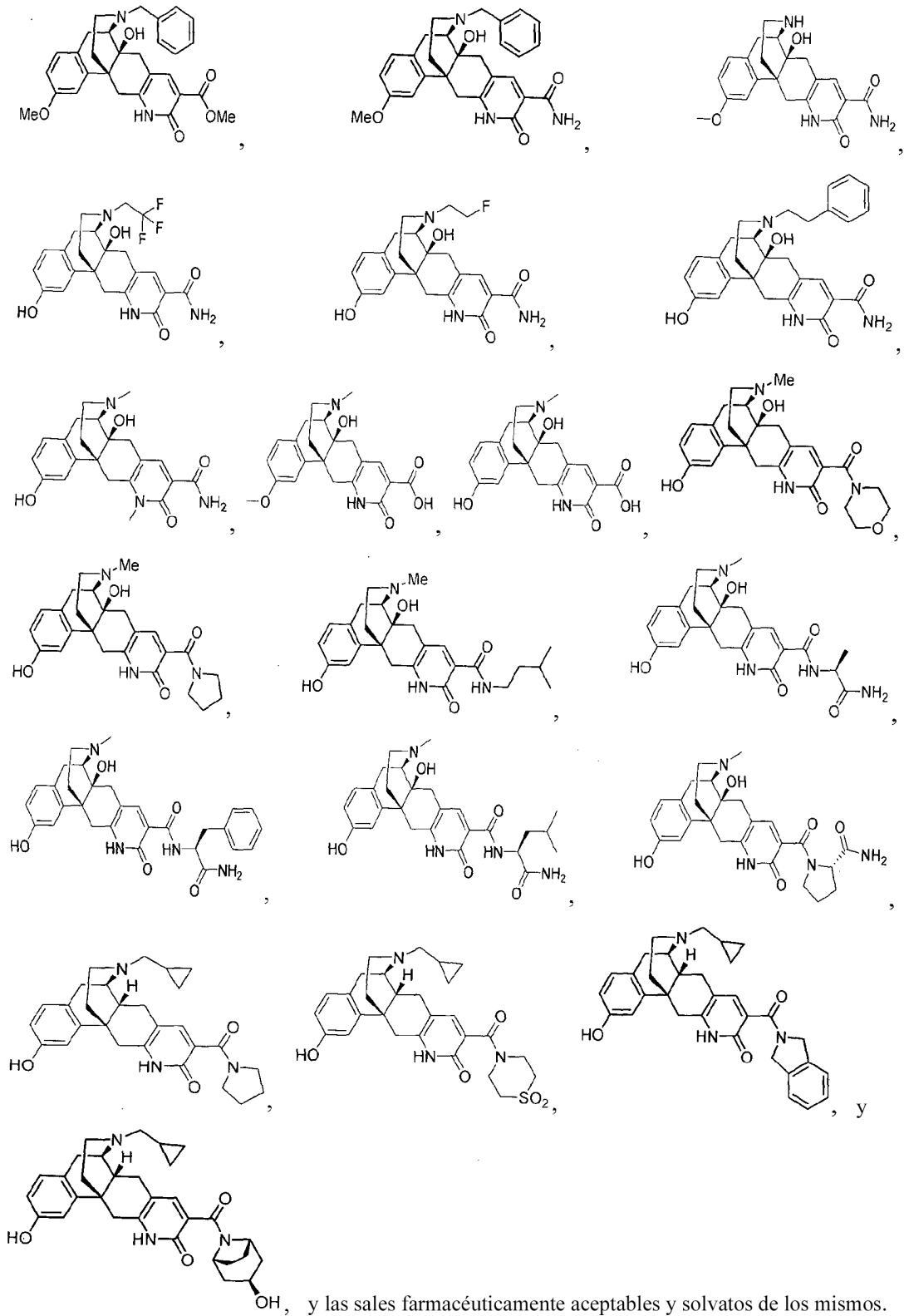


5

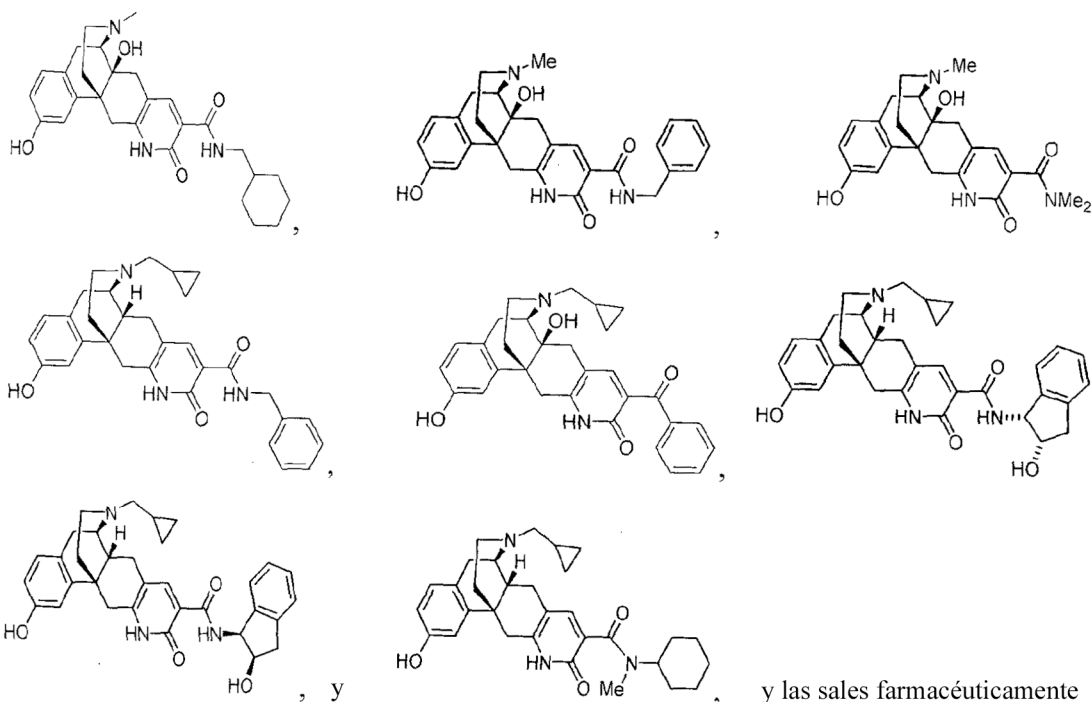
y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En otra realización, los Compuestos de la invención incluyen:

10



En otra realización, los Compuestos de la invención incluyen:



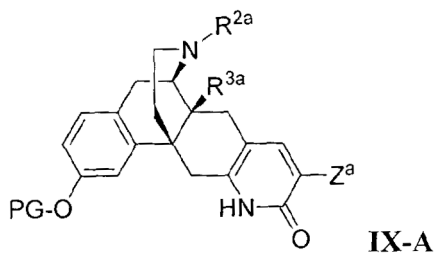
aceptables y solvatos de los mismos.

y las sales farmacéuticamente

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A y X-A, donde R^{1a} es -O-PG, donde PG es un grupo protector hidroxilo.

5

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



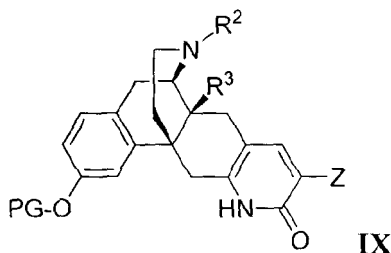
10

donde R^{2a} , R^{3a} y Z^a son como se definen para la Fórmula I-A. Las definiciones adecuadas y preferibles para R^{2a} , R^{3a} y Z^a son aquellas que se han descrito anteriormente para cualquiera de las Fórmulas I-A a VIII-A.

15

En otra realización, los Compuestos de la invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VIII, donde R^1 es -O-PG, donde PG es un grupo protector hidroxilo.

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



20

donde R^2 , R^3 y Z son como se definen para la Fórmula I. Las definiciones adecuadas y preferibles para R^2 , R^3 y Z

son aquellas que se han descrito anteriormente para cualquiera de las Fórmulas I-VII.

Los grupos protectores hidroxilo adecuados para PG se conocen bien e incluyen, por ejemplo, cualquier grupo protector hidroxilo adecuado desvelado en Wuts, P. G. M. & Greene, T. W, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a Ed., págs. 16-430 (J. Wiley & Sons, 2007), incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad. La expresión "grupo protector hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que bloquea (es decir, protege) la funcionalidad hidroxil mientras que las reacciones se realizan en otros grupos funcionales o partes de la molécula. Los expertos en la técnica tendrán conocimiento de la selección, fijación y escisión de grupos protectores y apreciarán que muchos grupos protectores diferentes se conocen en la técnica, la adecuabilidad de un grupo protector u otro que es dependiente del esquema sintético particular planeado. Los grupos protectores hidroxil adecuados son generalmente capaces de introducirse selectivamente y eliminarse usando condiciones de reacción moderadas que no interfieren con otras porciones de los compuestos objeto. Estos grupos protectores pueden introducirse o eliminarse en una fase conveniente usando métodos conocidos en la técnica. Las propiedades químicas de dichos 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. Los grupos protectores hidroxilo adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en la Pat. de Estados Unidos n.º 5.952.495, Pub. de Sol. de Patente de Estados Unidos n.º 2008/0312411, documentos WO 2006/035195, y WO 98/02033, que se incorporan en el presente documento en su totalidad. Los grupos protectores 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 en la técnica en vista de esta divulgación que ciertos grupos incluidos en las definiciones de -O-PG se solapan con otras definiciones para R¹, tales como metoxi, terc-butoxi, etc., y, por lo tanto, ciertos Compuestos de la invención que tienen grupos R¹ que incluyen grupos que actúan como grupos protectores hidroxilo pueden ser farmacéuticamente activo como se describe en el presente documento.

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

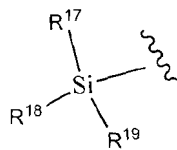
En otra realización, el grupo protector hidroxilo PG es un grupo alquilo, típicamente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y metilo o terc-butilo adecuadamente sin sustituir.

En otra realización, el grupo protector hidroxilo PG es un grupo arilalquilo. Los grupos arilalquilo incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo sin sustituir, los grupos bencilo sustituidos, tales como p-metoxibencilo, y naftilmétilo.

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

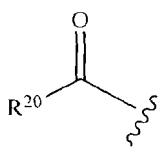
En otra realización, el grupo protector hidroxilo PG es un grupo (heterociclo)alquilo. Los grupos (heterociclo)alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, grupos 4-morfolinil-alquilo (C₁₋₄), tal como 2-(4-morfolinil)etilo.

En otra realización, el grupo protector 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:



, donde cada uno de R¹⁷, R¹⁸, y R¹⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo, o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo sililo es trimetil sililo, terc-butildimetil sililo, terc-butildifenilo sililo, o tri-isopropil sililo.

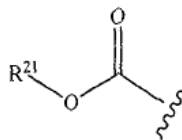
En otra realización, el grupo protector hidroxilo PG es un grupo acilo. El término "acilo" como se emplea en el presente documento, se refiere a la siguiente estructura:



, donde R²⁰ es alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo, o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. El grupo acilo puede ser, por ejemplo, alquilcarbonilo C₁₋₄ (tal como, por ejemplo, acetilo), arilcarbonilo (tal como, por ejemplo, benzoilo), levulinoilo, o pivaloilo. En otra realización, el grupo acilo es

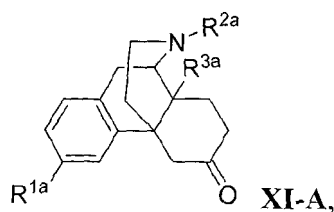
benzoílo.

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

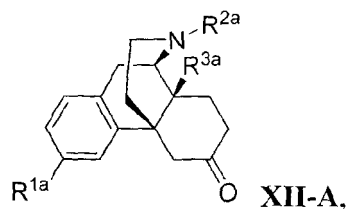


, donde R^{21} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo, o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Típicamente, R^{21} es alquilo C_{1-10} (por ejemplo, 2,4-dimetilpent-3-ilo), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, etenilo o prop-2-enilo, es decir, alilo), cicloalquilo C_{3-12} (por ejemplo, adamantilo), fenilo, o bencilo. En una realización, el carbonato es (benciloxi)carbonilo.

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

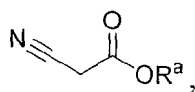


y preferiblemente un compuesto de Fórmula XII-A



donde R^{1a} - R^{3a} son como se han definido anteriormente,

con N,N-dimetilformamidaacetal para formar un intermedio, y hacer reaccionar el intermedio con



, donde R^a es un alquilo opcionalmente sustituido, para obtener un compuesto de Fórmula I-A,

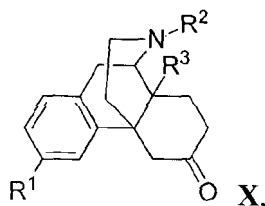
25 donde R^4 es hidrógeno y Z^a es

30 En una realización, R^a es un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo. En otra realización, R^a es un alcoxi C_{1-4} sin sustituir, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, o terc-butoxi, o alcoxi C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcoxycarbonilo C_{1-4} . En una realización, R es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, o terc-butoxi.

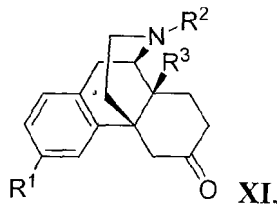
35 La reacción con N,N-dimetilformamidaacetal (DMF-dimetilacetal) se realiza típicamente a una temperatura elevada (por ejemplo, a una temperatura de reflujo). La reacción con el cianoacetato de alquilo opcionalmente sustituido se realiza en presencia de un disolvente (preferiblemente un alcohol, tal como MeOH) a una temperatura elevada, y preferiblemente a una temperatura de reflujo.

En una realización, R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C₁₋₄), ciclobutil-alquilo (C₁₋₄), ciclopentil-alquilo (C₁₋₄), o ciclohexil-alquilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄. En otra realización, R^{2a} es alquilo C₁₋₄ sin sustituir. En otra realización, R^{1a} es OH o alcoxi C₁₋₄. En otra realización, R^{3a} es H u OH.

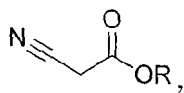
La presente invención también pertenece a la preparación de Compuestos de la invención. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I-VIII, que comprende hacer reaccionar una morfina cetona adecuada, tal como un compuesto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



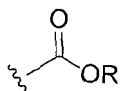
y preferiblemente un compuesto de Fórmula XI



donde R¹-R³ son como se han definido anteriormente, con N,N-dimetilformamidaacetil para formar un intermedio, y



hacer reaccionar el intermedio con donde R es un alquilo opcionalmente sustituido, para obtener



un compuesto de Fórmula I, donde R⁴ es hidrógeno y Z es

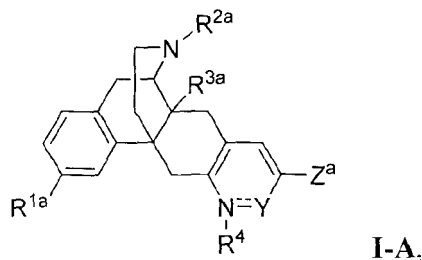
En una realización, R es un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxycarbonilo. En otra realización, R es un alcoxi C₁₋₄ sin sustituir, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, o terc-butoxi, o alcoxi C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄. En una realización, R es metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, o terc-butoxi.

La reacción con N,N-dimetilformamidaacetil (DMF-dimetilacetil) se realiza típicamente a una temperatura elevada (por ejemplo, a una temperatura de reflujo). La reacción con el cianoacetato de alquilo opcionalmente sustituido se realiza en presencia de un disolvente (preferiblemente un alcohol, tal como MeOH) a una temperatura elevada, y preferiblemente a una temperatura de reflujo.

En una realización, R² es ciclopropil-alquilo (C₁₋₄), ciclobutil-alquilo (C₁₋₄), ciclopentil-alquilo (C₁₋₄), o ciclohexil-alquilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄. En otra realización, R² es alquilo C₁₋₄ sin sustituir. En otra realización, R¹ es OH o alcoxi C₁₋₄. En otra realización, R³ es H u OH.

En un aspecto, la presente divulgación se extrae de las siguientes realizaciones particulares:

Realización 1: Un compuesto de Fórmula I-A:



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

10 R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi, o aminocarbonilo; o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados; o -O-PG, donde PG es un grupo protector hidroxilo;

15 R^{2a} es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

20 (b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo, o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

25 R^{3a} es hidrógeno, hidroxilo, o halo; o alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

30 \equiv es un enlace sencillo o un doble enlace;

35 R^4 está ausente, es hidrógeno o alquilo;

Y es $C(=O)$ o COR^{4a} , donde

R^{4a} es hidrógeno o alquilo; con la condición de que

40 1) cuando R^4 es hidrógeno o alquilo, entonces \equiv es un enlace sencillo e Y es $C(=O)$; y

2) cuando R^4 está ausente, entonces \equiv es un doble enlace e Y es COR^{4a} ;

45 Z^a es $-C(=O)R^{5a}$, donde

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en

(a) OH;

50 (b) alcoxi opcionalmente sustituido;

(c) $-NR^{6a}R^{7a}$;

(d) arilo opcionalmente sustituido;

55 (e) heteroarilo opcionalmente sustituido;

(f) cicloalquilo opcionalmente sustituido;

(g) cicloalquenilo opcionalmente sustituido

(h) heterociclo opcionalmente sustituido;

(i) arilalquilo opcionalmente sustituido;

(j) heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

(k) (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido;

(l) (cicloalquenil)alquilo opcionalmente sustituido; y

(m) (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituido; donde

dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalquenilo opcionalmente sustituido están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde

R^{6a} es hidrógeno o alquilo;

R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, y dichas porciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados; o

R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente; y

cada R^{8a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo.

Realización 2: El compuesto de la Realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

--- es un enlace sencillo, R^4 es hidrógeno o alquilo, e Y es C(=O).

Realización 3: El compuesto de la Realización 2 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi, o aminocarbonilo; o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquilinoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados; o -O-PG, donde PG es un grupo protector hidroxilo;

R^{2a} es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, 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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

R^{3a} es hidrógeno, hidroxilo, o halo; o alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en

(a) OH;

5 (b) alcoxi opcionalmente sustituido; y

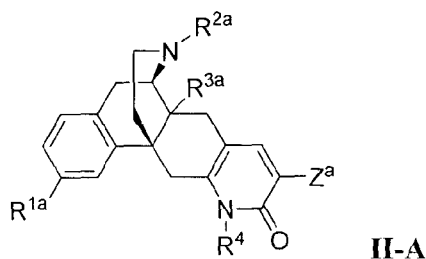
(c) -NR^{6a}R^{7a}; donde

R^{6a} es hidrógeno o alquilo;

10 R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, e hidroxialquilo; y

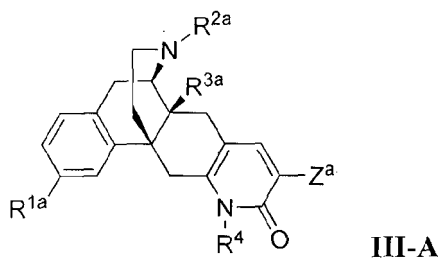
15 cada R^{8a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxil, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxil, alcoxi y alcoxicarbonilo.

Realización 4: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, que tiene la Fórmula II-A:



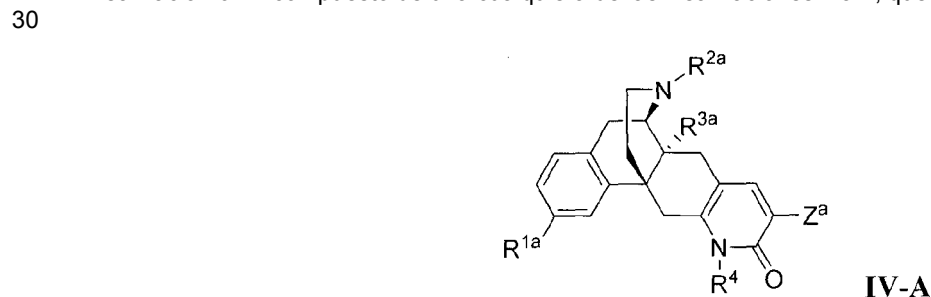
20 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Realización 5: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 4, que tiene la Fórmula III-A:



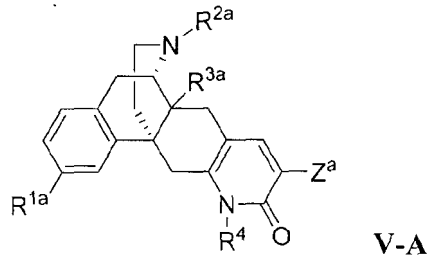
25 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Realización 6: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 4, que tiene la Fórmula IV-A:



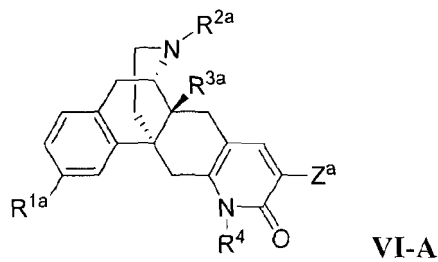
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

35 Realización 7: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, que tiene la Fórmula V-A:



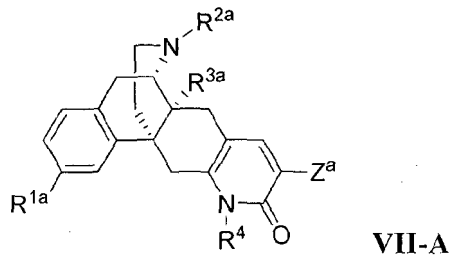
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 Realización 8: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 3 y 7, que tiene la Fórmula VI-A:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

10 Realización 9: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 3 y 7, que tiene la Fórmula VII-A:

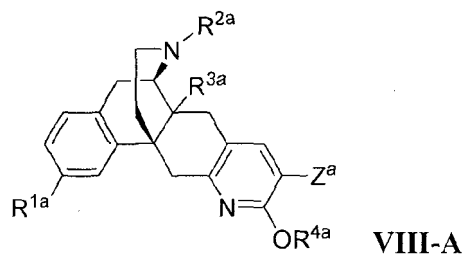


15 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

El compuesto de la Realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

20 \equiv es un doble enlace, R^4 está ausente, Y es COR^{4a} , y R^{4a} es hidrógeno o alquilo.

Realización 11: El compuesto de las Realizaciones 1 o 10, que tiene la Fórmula VIII-A:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Realización 12: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable

- o solvato del mismo, donde R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi, o aminocarbonilo; o alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquenoiloxi o alquinoiloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.
- 5
- Realización 13: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆ sin sustituir.
- 10
- Realización 14: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{1a} es alcoxi C₁₋₄.
- 15
- Realización 15: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{1a} es hidroxilo o metoxi.
- 20
- Realización 16: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{1a} es -O-PG.
- 25
- Realización 17: El compuesto de la Realización 16, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, acilo, sililo y carbonato, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 30
- Realización 18: El compuesto de la Realización 17, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, benzoilo, (benciloxi)carbonilo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, y sililo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 35
- Realización 19: El compuesto de la Realización 18, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde PG se selecciona del grupo que consiste en metilo, terc-butilo, bencilo opcionalmente sustituido, benzoilo opcionalmente sustituido, acetilo, trimetil sililo, terc-butildimetil sililo, terc-butildifenilo sililo, y tri-isopropil sililo.
- 40
- Realización 20: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{2a} es hidrógeno o carboxamido.
- 45
- Realización 21: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{2a} es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenoil)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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenoilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.
- 50
- Realización 22: El compuesto de la Realización 21, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{2a} es (cicloalquil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄) o (cicloalquenoil) C₃₋₇-alquilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcocarbonilo C₁₋₄.
- 55
- Realización 23: El compuesto de la Realización 21, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{2a} es alquilo C₁₋₄ sin sustituir, o ciclopropil-alquilo (C₁₋₄), ciclobutil-alquilo (C₁₋₄), ciclopropil-alquilo (C₁₋₄), o ciclohexil-alquilo (C₁₋₄), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcocarbonilo C₁₋₄.
- 60
- Realización 24: El compuesto de la Realización 21, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{2a} es metilo, ciclopropilmetileno, fenilmetileno, 2-feniletilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-fluoroetilo.
- 65
- Realización 25: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24: o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{3a} es hidrógeno.
- Realización 26: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{3a} es hidroxilo.
- Realización 27: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{3a} es alcoxi C₁₋₆ sin sustituir o alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄,

di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄.

Realización 28: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9 y 12 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R⁴ es hidrógeno.

5 Realización 29: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9 y 12 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R⁴ es alquilo C₁₋₄.

10 Realización 30: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 y 10 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R⁴ está ausente y R^{4a} es hidrógeno o alquilo.

Realización 31: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es OH.

15 Realización 32: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R⁵ es alcoxi opcionalmente sustituido.

20 Realización 33: El compuesto de la Realización 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es alcoxi C₁₋₆ sin sustituir o alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo.

25 Realización 34: El compuesto de la Realización 32, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es metoxi sin sustituir.

30 Realización 35: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es -NR^{6a}R^{7a}, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo; y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo, y dichas porciones de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

35 Realización 36: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30 y 35, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es -NR^{6a}R^{7a}, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^{7a} es hidrógeno.

40 Realización 37: El compuesto de las Realizaciones 1 a 30 y 35, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es -NR^{6a}R^{7a}, donde cada uno de R^{6a} y R^{7a} es independientemente alquilo.

Realización 38: El compuesto de las Realizaciones 1 a 30 y 35, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es -NR^{6a}R^{7a}, donde cada uno de R^{6a} y R^{7a} es hidrógeno.

45 Realización 39: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30 y 35, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es -NR^{6a}R^{7a}, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, e hidroxialquilo.

50 Realización 40: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30 y 35, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es -NR^{6a}R^{7a}, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo, y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dichas porciones cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

60 Realización 41: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, 35 y 40, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es -NR^{6a}R^{7a}, R^{6a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^{7a} es carboxialquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, o (carboxamido)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido.

Realización 42: El compuesto de la Realización 41, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{7a} es CHR^{9a}-C(=O)-Z^{1a}, donde

65 R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, (aminocarbonil)alquilo, (alquilaminocarbonil)alquilo, (dialquilaminocarbonil)alquilo, mercaptoalquilo, (alquiltio)alquilo,

guanidinoalquilo, arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi y alcocarbonilo; y

Z^{1a} es OR^{10a} o $NR^{11a}R^{12a}$, donde

R^{10a} es hidrógeno o alquilo; y cada uno de R^{11a} y R^{12a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

Realización 43: El compuesto de la Realización 42, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , monohidroxi-alquilo (C_{1-6}), carboxi-alquilo (C_{1-6}), amino-alquilo (C_{1-6}), (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-6}), (alquilaminocarbonil C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}), (di-alquilaminocarbonil (C_{1-4}))-alquilo (C_{1-6}), mercapto-alquilo (C_{1-6}), (alquiltio C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}), guanidino-alquilo (C_{1-6}), aril C_{6-12} -alquilo (C_{1-6}), (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (cicloalquenil C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-6}), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-6}), donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo (C_{1-4}), ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} .

Realización 44: El compuesto de la Realización 42, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, isopropilo y aminocarbonilmetilo.

Realización 45: El compuesto de las Realizaciones 42 a 44, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde Z^{1a} es OR^{10a} , donde R^{10a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Realización 46: El compuesto de las Realizaciones 42 a 44, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde Z^{1a} es $NR^{11a}R^{12a}$, donde cada uno de R^{11a} y R^{12a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Realización 47: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30 y 35, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^{7a} es hidroxialquilo.

Realización 48: El compuesto de la Realización 37, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{7a} es 1,2-dihidroxietilo.

Realización 49: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30 y 35, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$ y R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido.

Realización 50: El compuesto de la Realización 49, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

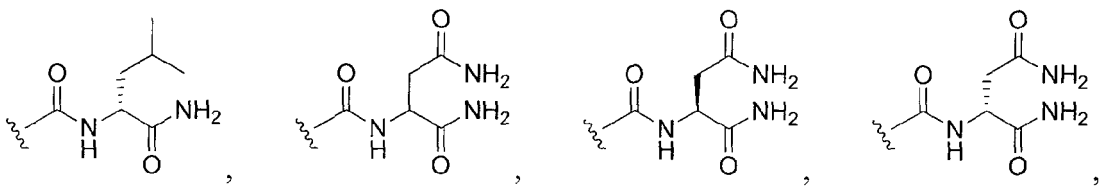
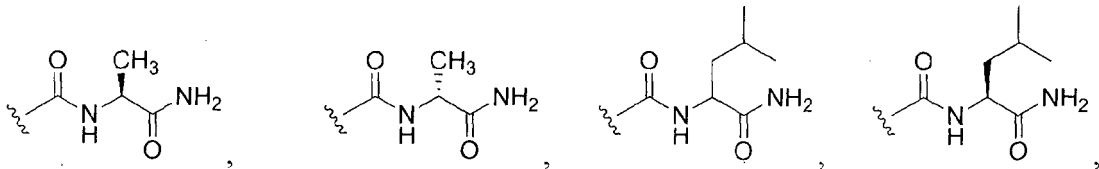
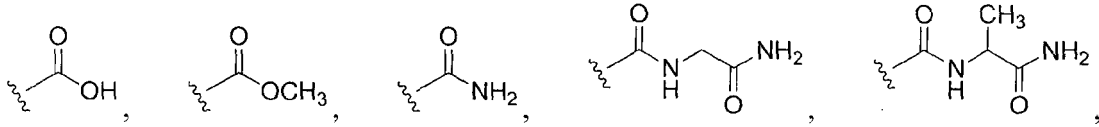
Realización 51: El compuesto de la Realización 49, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno forman un sistema anular bicíclico de 7-10 miembros opcionalmente sustituido.

Realización 52: El compuesto de la Realización 49, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno forman una pirrolidina, piperidina, morfolina, 1,1-dioxotiomorfolina o iso-indolina opcionalmente sustituidas.

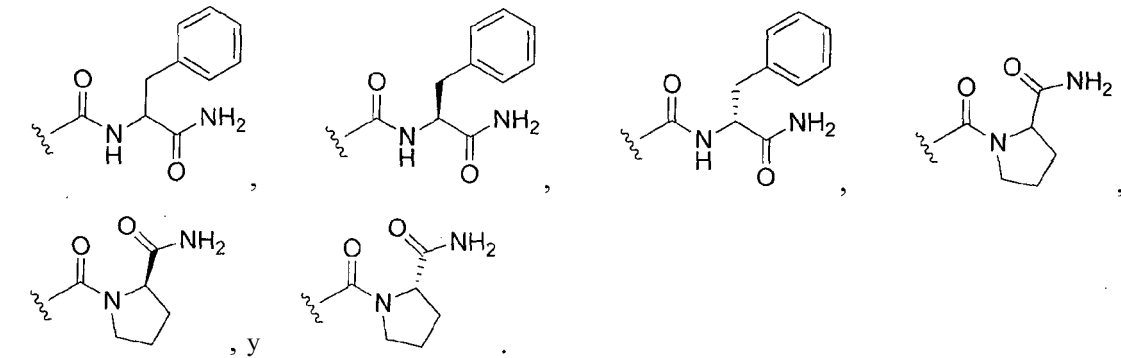
Realización 53: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquenil)alquilo opcionalmente sustituido, y (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituido, donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo o cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo.

Realización 54: El compuesto de la Realización 53, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{5a} es fenilo o fenilo sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.

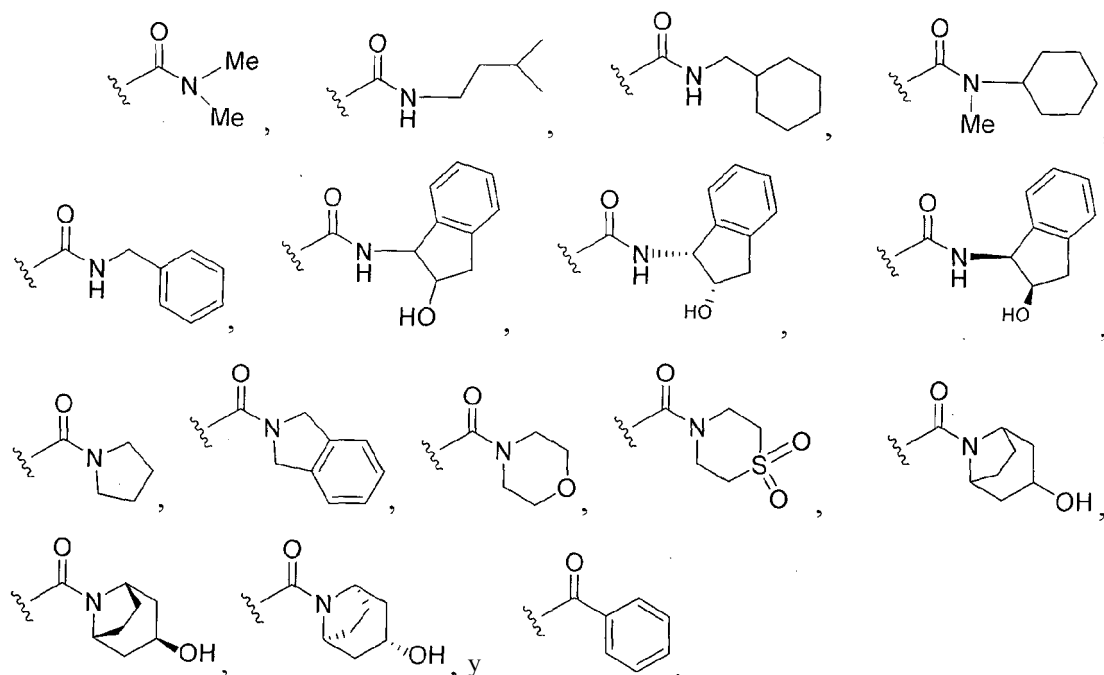
Realización 55: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde Z^a se selecciona del grupo que consiste en



5



10 Realización 56: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde Z^a se selecciona del grupo que consiste en



Realización 57: El compuesto de la Realización 56, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

5

R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir;

R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ;

10

R^{3a} es hidrógeno; y

15 R^4 es hidrógeno o metilo.

Realización 58: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 57, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}) sin sustituir.

20 Realización 59: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir;

25 R^{2a} es alquilo C_{1-4} sin sustituir, o ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ;

30 R^{3a} es hidrógeno o OH; y

R^4 es hidrógeno.

Realización 60: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

35

R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir;

R^{2a} es

40

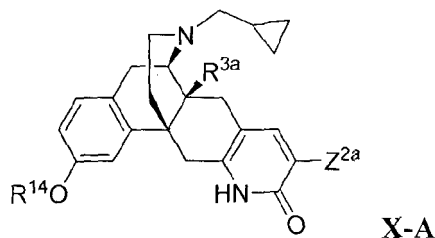
alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, haloalquilo (C_{1-4}), fenilo y heterociclo;

alqueno C₂₋₆ sin sustituir; o

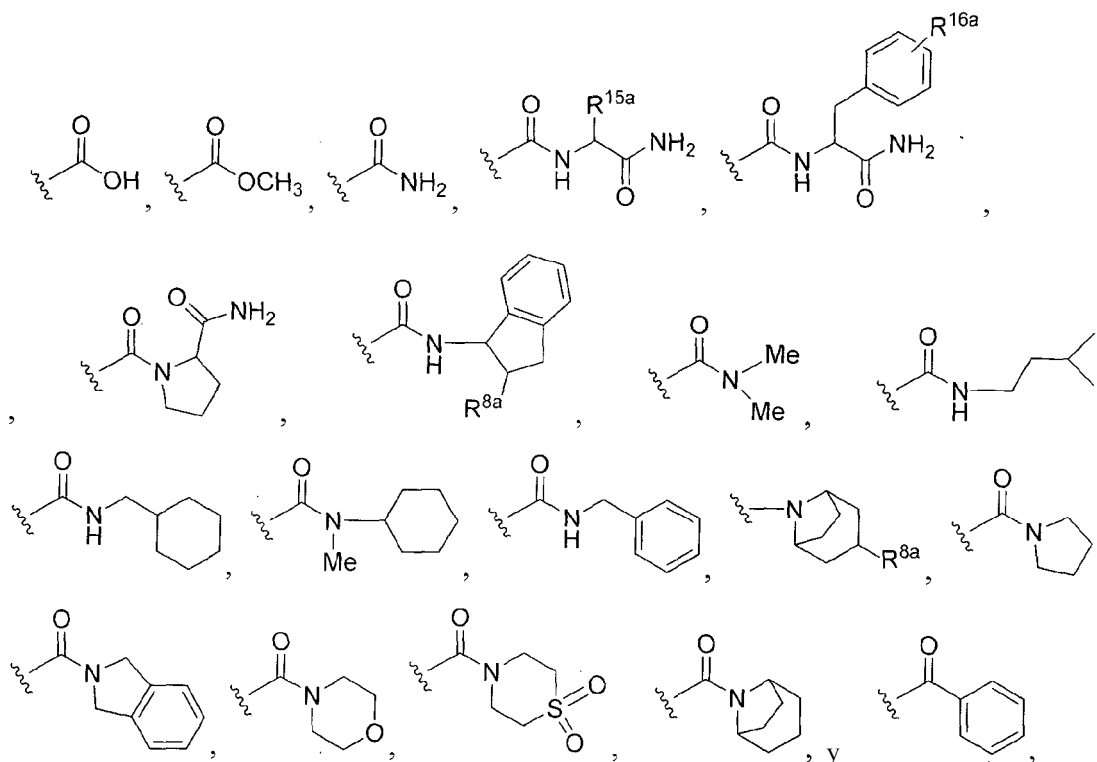
5 alqueno C₂₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, haloalquilo (C₁₋₄), fenilo y heterociclo;

R^{3a} es hidrógeno o hidroxilo; y
R⁴ es hidrógeno.

10 Realización 61: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, que tiene la Fórmula X-A:

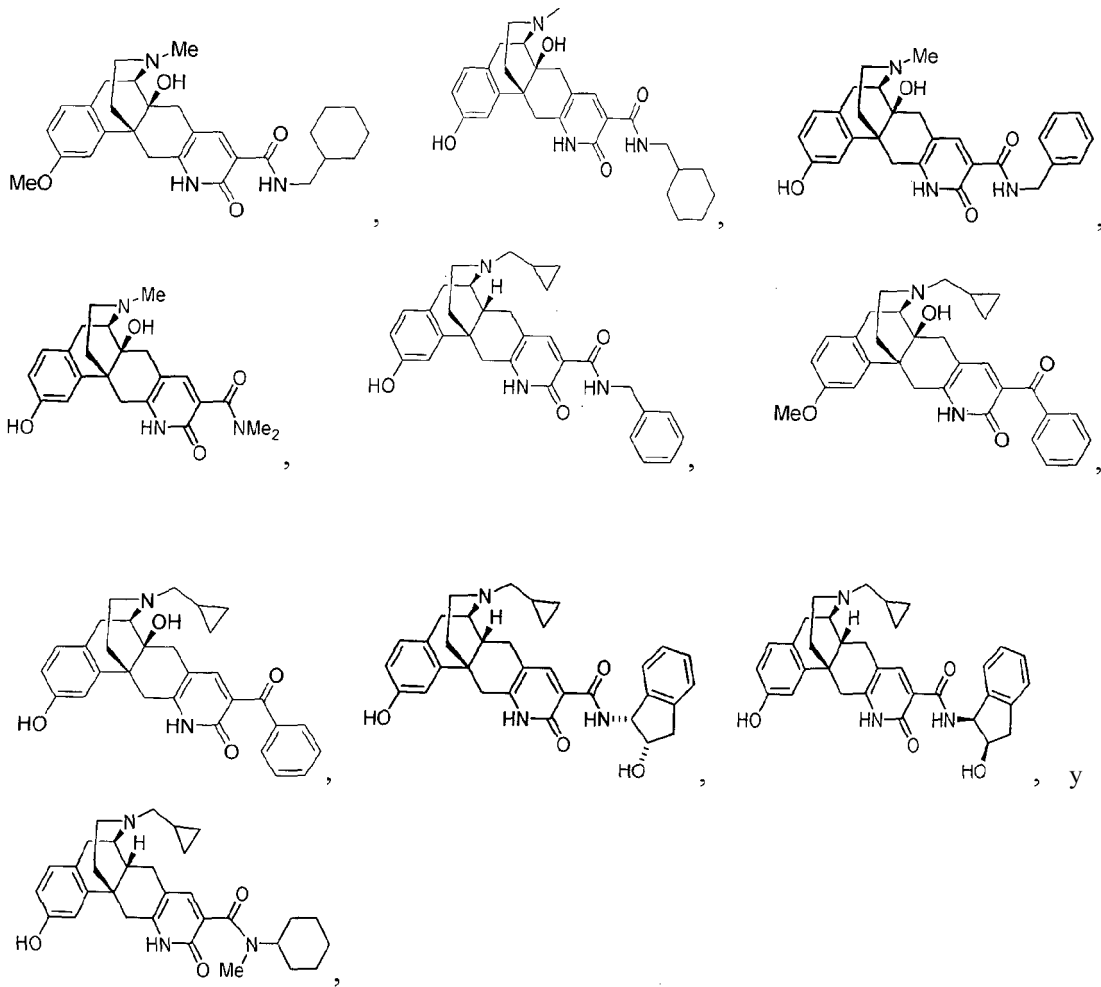


15 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R¹⁴ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxilo, alcoxi C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄, y R^{3a} es hidrógeno o OH, y Z^{2a} se selecciona del grupo que consiste en



20 donde R^{15a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o -alquil (C₁₋₄)-C(=O)NH₂, R^{16a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, haloalquilo (C₁₋₂), alcoxi C₁₋₂, alcoxycarbonilo C₁₋₂, y aminocarbonilo.

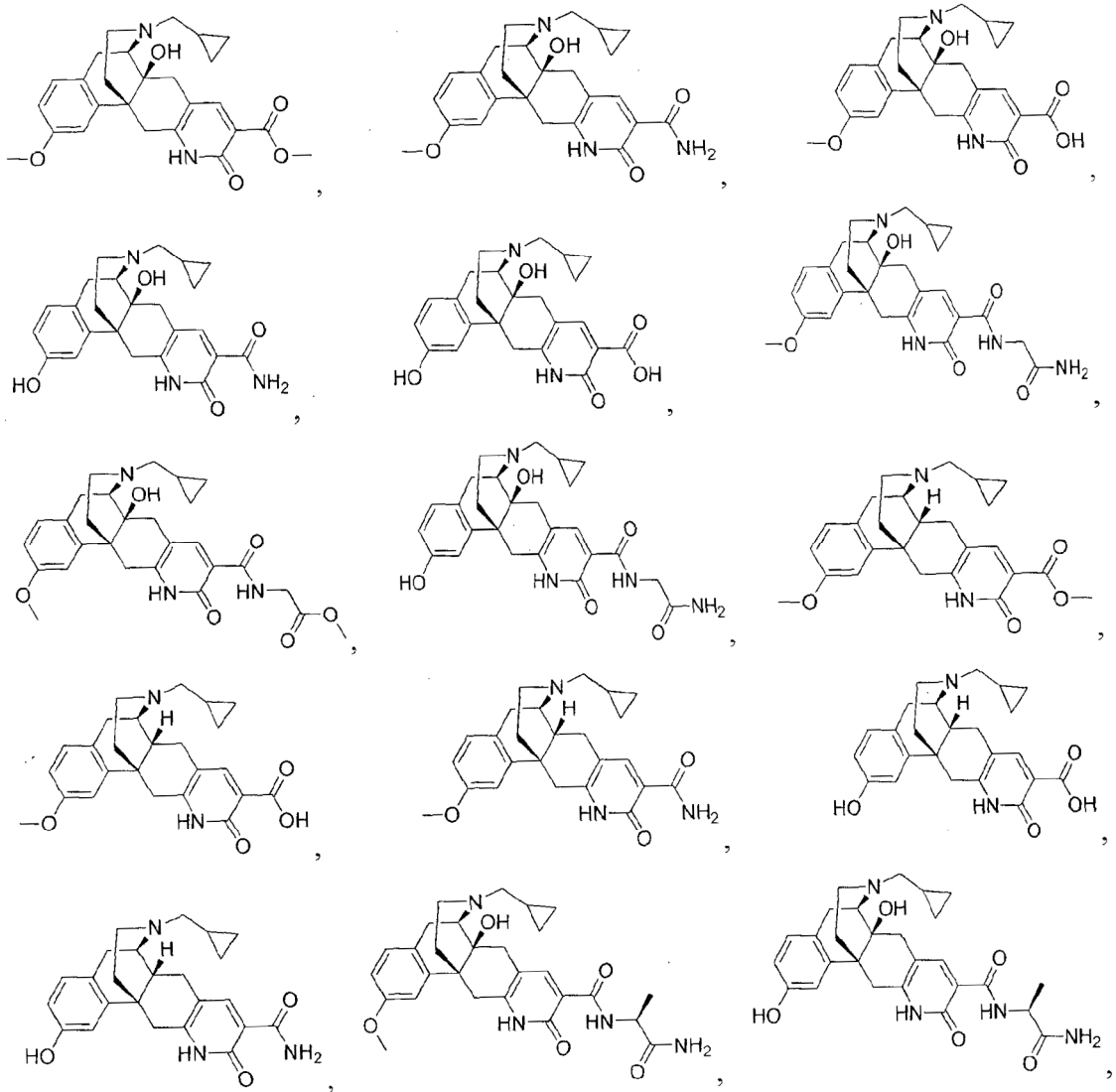
25 Realización 62: El compuesto de las Realizaciones 1 o 2, seleccionado del grupo que consiste en

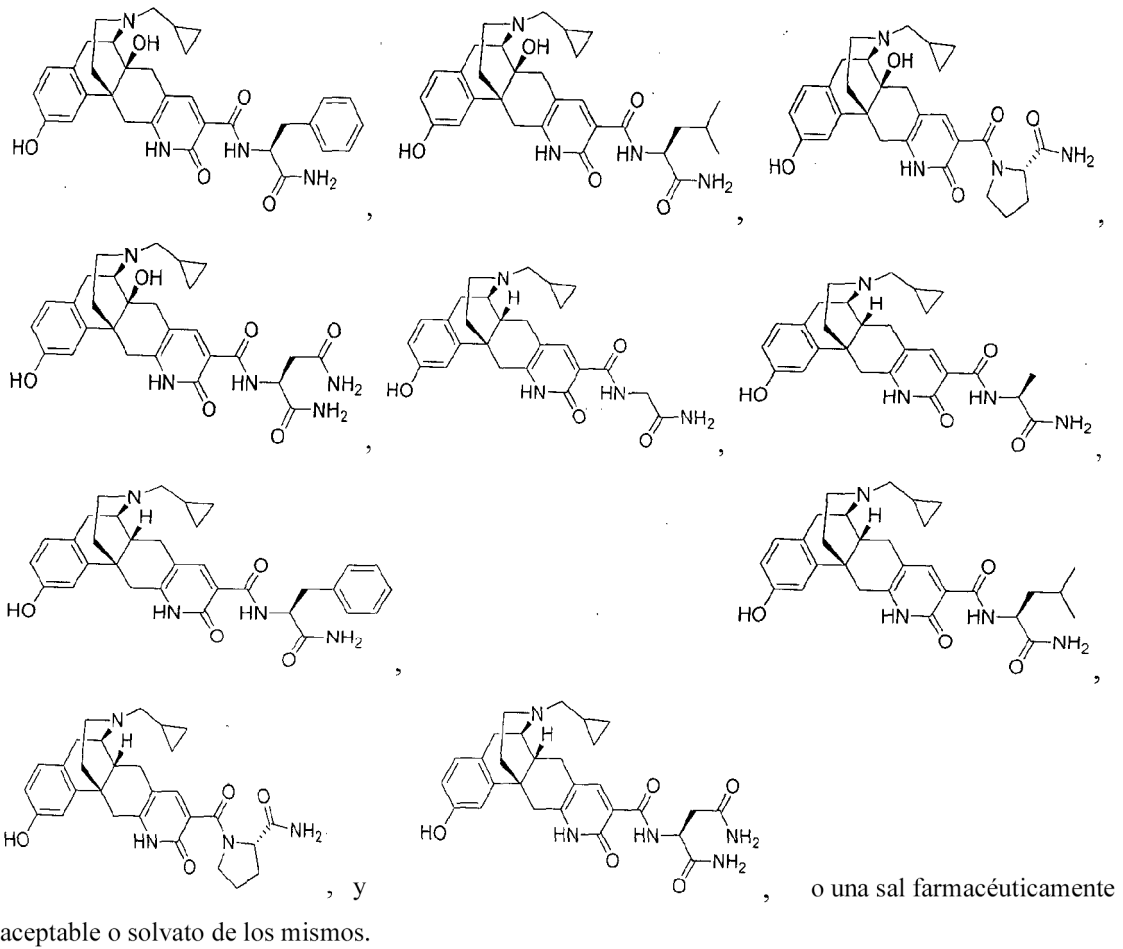


o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

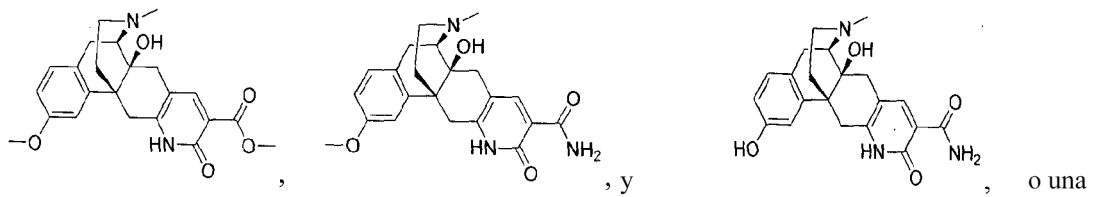
5

Realización 63: El compuesto de la Realización 3, seleccionado del grupo que consiste en





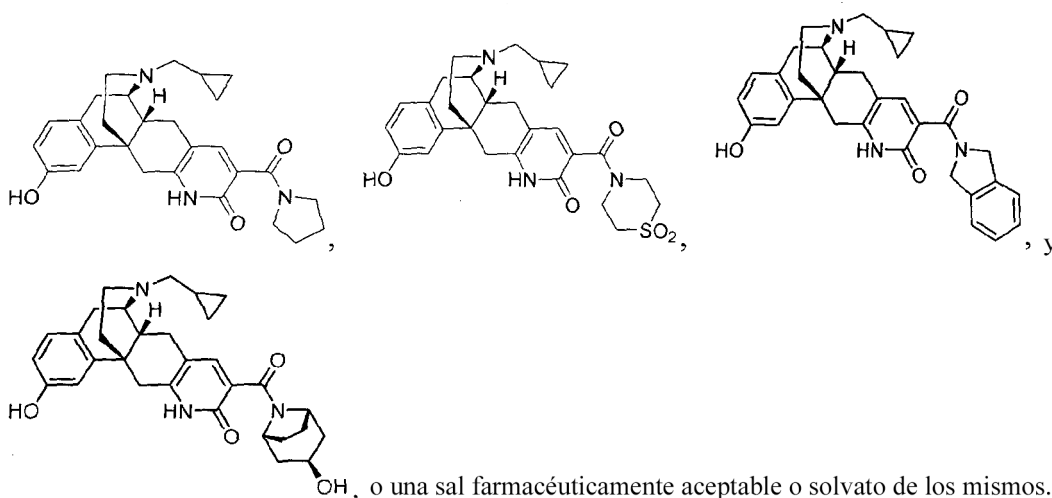
Realización 64: El compuesto de la Realización 3, seleccionado del grupo que consiste en



sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

Realización 65: El compuesto de la Realización 3, seleccionado del grupo que consiste en

10



5 Realización 66: Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Realización 67: Un método para tratar o prevenir un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento o prevención una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Realización 68: El método de la Realización 67, donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide μ o el receptor opioide κ , o a la modulación de una combinación de los mismos.

15 Realización 69: El método de la Realización 68, donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide κ .

Realización 70: El método de la Realización 68, donde el trastorno es dolor.

20 Realización 71: Un método para tratar o prevenir dolor, estreñimiento, diarrea, prurito, un trastorno adictivo, abstinencia de la adicción al alcohol o abstinencia de la adicción a las drogas en un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, al paciente que necesita tal tratamiento o prevención.

25 Realización 72: El método de la Realización 71, donde el método sirve para tratar el dolor.

Realización 73: El método de la Realización 72, donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

30 Realización 74: El método de la Realización 73, donde dicho dolor es dolor crónico.

Realización 75: El método de la Realización 74, donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio, o dolor inflamatorio.

35 Realización 76: Un método para modular uno o más receptores opioides en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

40 Realización 77: El método de la Realización 76, donde el receptor opioide μ o κ se modula, o ambos receptores opioides μ y κ se modulan.

Realización 78: Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente.

45 Realización 79: El compuesto de la Realización 78, donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide μ o el receptor opioide κ , o a la modulación de una combinación de los mismos.

Realización 80: El compuesto de las Realizaciones 78 o 79, donde el trastorno es sensible a la modulación del

receptor opioide κ .

Realización 81: El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 78 a 80, donde el trastorno es dolor.

5 Realización 82: Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de dolor, estreñimiento, diarrea, prurito, un trastorno adictivo, abstinencia de la adicción al alcohol o abstinencia de la adicción a las drogas en un paciente.

Realización 83: El compuesto de la Realización 82, donde dicho uso es para el tratamiento o prevención del dolor.

10 Realización 84: El compuesto de la Realización 83, donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

15 Realización 85: El compuesto de la Realización 84, donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio, o dolor inflamatorio.

Realización 86: Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en la modulación de uno o más receptores opioides en un paciente.

20 Realización 87: El compuesto de la Realización 86, donde el receptor opioide μ o κ se modula, o tanto los receptores μ como κ se modulan.

25 Realización 88: Uso de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno sensible a la modulación de uno o más receptores opioides.

Realización 89: El uso de Realización 88, donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide μ o el receptor opioide κ , o ambos receptores opioides μ y κ .

30 Realización 90: El uso de Realización 89, donde el trastorno es sensible a la modulación del receptor opioide κ .

Realización 91: El uso de una cualquiera de las Realizaciones 88 a 90, donde el trastorno es dolor.

35 Realización 92: Uso de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir dolor, estreñimiento, diarrea, prurito, un trastorno adictivo, abstinencia de la adicción al alcohol o abstinencia de la adicción a las drogas en un paciente.

Realización 93: El uso de Realización 92, donde dicho uso sirve para tratar o prevenir el dolor.

40 Realización 94: El uso de Realización 93, donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

Realización 95: El uso de Realización 94, donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio, o dolor inflamatorio.

45 Realización 96: Uso de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para la modulación de uno o más receptores opioides.

50 Realización 97: El uso de Realización 96, donde el receptor opioide μ o κ se modula, o ambos receptores opioides μ y κ se modulan.

Realización 98: Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso como un medicamento.

55 Realización 99: Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Realización 100: Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde el compuesto está radiomarcado con ^3H , ^{11}C , o ^{14}C .

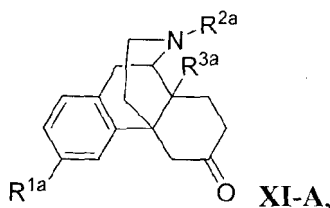
65 Realización 101: Un método de cribado de un compuesto candidato para determinar la capacidad de unirse a un receptor opioide usando un compuesto radiomarcado de la Realización 100, que comprende a) introducir una concentración fijada del compuesto radiomarcado en el receptor para formar un complejo; b) titular el complejo con

un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

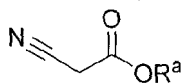
Realización 102: Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realización 103: Un kit, que comprende un recipiente estéril que contiene una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, e instrucciones para su uso terapéutico.

Realización 104: Un proceso para preparar un compuesto de Realización 1, donde --- es un enlace sencillo, R^4 es hidrógeno o alquilo, e Y es C(=O), que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XI-A



donde R^{1a} - R^{3a} son como se definen en la Realización 1, con N,N-dimetilformamidaacetal para formar un intermedio, y



hacer reaccionar el intermedio con , donde R^a es un alquilo opcionalmente sustituido, para obtener

un compuesto de Fórmula I-A, donde R^4 es hidrógeno, --- es un enlace sencillo, Y es C(=O), y Z^a es .

Realización 105: El proceso de la Realización 104, donde R^a es un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi y alcoxycarbonilo.

Realización 106: El proceso de la Realización 104 o 105, donde R^{2a} es alquilo C_{1-4} sin sustituir, o ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcoxycarbonilo C_{1-4} .

Realización 107: El proceso de una cualquiera de las Realizaciones 104 a 106, donde R^{1a} es OH o alcoxi C_{1-4} .

Realización 108: El proceso de una cualquiera de las Realizaciones 104 a 107, donde R^{3a} es H u OH.

Los sustituyentes opcionales unidos a anillos de arilo, fenilo y heteroarilo ocupan el lugar cada uno de un átomo de hidrógeno que, de otro modo, estará presente en cualquier posición en los anillos de arilo, fenilo o heteroarilo.

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

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

butilo, sec-butilo, terc-butilo, e iso-butilo.

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

Los grupos alquinoilo útiles se seleccionan entre grupos alquinoilo C_{2-6} de cadena lineal y de cadena ramificada, preferiblemente alquinoilo C_{2-4} . Los grupos alquinoilo C_{2-6} típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo, y hexinilo. Los grupos alquinoilo C_{2-4} típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, y 2-butinilo.

Los grupos haloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente grupos alquilo C_{1-6} , y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-4} que se han mencionado anteriormente, sustituidos por uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo (por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, y triclorometilo).

Los grupos hidroxialquilo incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} que se han mencionado anteriormente, preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-6} que se han mencionado anteriormente, y más preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-4} que se han mencionado anteriormente, sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, tales como grupos monohidroxialquilo y dihidroxialquilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo y hidroxihexilo, y especialmente hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxiprop-2-ilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxio-1-metilpropilo, y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo). En una realización, el monohidroxialquilo es monohidroxialquilo (C_{1-4}). En una realización, el dihidroxialquilo es dihidroxialquilo (C_{1-4}).

Los grupos cicloalquilo útiles se seleccionan entre grupos hidrocarburo cíclicos saturados 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_{3-12}) 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-C_8 . En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-6} . Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina y adamantilo.

Los grupos cicloalquenoilo útiles se seleccionan entre grupos hidrocarburo cíclicos parcialmente insaturados (es decir, que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen 1, 2 o 3 anillos que tienen 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 átomos de carbono (es decir, cicloalquenoilo C_4-C_{12}) o el número de carbonos designado. En una realización, el cicloalquenoilo tiene uno o dos anillos. En otra realización, el cicloalquenoilo es un cicloalquenoilo C_3-C_8 . En otra realización, el cicloalquenoilo es un cicloalquenoilo C_3-C_7 . En otra realización, el cicloalquenoilo es un cicloalquenoilo C_3-C_6 . En una realización, el grupo cicloalquenoilo contiene un doble enlace. Los grupos cicloalquenoilo ejemplares que contienen un doble enlace incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo y ciclodecenilo. En otra realización, el grupo cicloalquenoilo contiene dos enlaces dobles. Preferiblemente, los grupos cicloalquenoilo que contienen dos enlaces dobles, tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono (es decir, cicloalquenoilo C_5-C_{12}). Los grupos cicloalquenoilo ejemplares que tienen dos enlaces dobles incluyen cicloalquenoilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, ciclooctadienilo, ciclononadienilo y ciclodecadienilo.

Los grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos alquilo C_{1-10} que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi y deciloxi), preferiblemente por uno de los grupos alquilo C_{1-6} , y más preferiblemente uno de los grupos alquilo C_{1-4} .

Los grupos alquenoiloxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos alquenoilo C_{2-6} , y preferiblemente los grupos alquenoilo C_{2-4} , que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, eteniloxi, propeniloxi, isopropeniloxi, buteniloxi, sec-buteniloxi, penteniloxi y hexeniloxi).

Los grupos alquinoiloxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos alquinoilo C_{2-6} , preferiblemente los grupos alquinoilo C_{2-4} , que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, 2-butiniloxi, pentiniloxi y hexiniloxi).

Los grupos alcoxilquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C_{1-6} que se han mencionado anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos alcoxi que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, propoximetilo, iso-propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, butoximetilo, terc-butoximetilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo y pentiloximetilo).

Los grupos haloalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos haloalquilo C_{1-10} , y preferiblemente uno de los grupos haloalquilo C_{1-6} , que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi,

trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi).

Los grupos (cicloalquil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquilo que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, (ciclopropil)metilo, 2-(ciclopropil)etilo, (ciclopropil)propilo, (ciclobutil)metilo, (ciclopentil)metilo, y (ciclohexil)metilo).

Los grupos (cicloalquenil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquenilo que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, (ciclobutenil)metilo, 2-(ciclobutenil)etilo, (ciclobutenil)propilo, (ciclopentenil)metilo, (ciclohexenil)metilo, y (ciclopentadienil)metilo).

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

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

Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos por cualquiera de los grupos arilo que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, bencilo y fenetilo).

Los grupos arilalquenilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquenilo C₂₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos por cualquiera de los grupos arilo que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, feniletlenilo).

Los grupos arilalquinilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquinilo C₂₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos por cualquiera de los grupos arilo que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, feniletinilo).

Los grupos aralquiloxi o arilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos arilalquilo que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, benciloxi).

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

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" como se emplea en el presente documento, se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, con 6, 10 o 14 pi. electrones compartidos en una matriz cíclica, y que contienen 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. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo. Los grupos heteroarilo típicos incluyen tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo y 1H-imidazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo y tetrazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, e isoxazol-5-ilo). Un heteroarilo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Un heteroarilo de 6 miembros puede contener hasta 3 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heteroarilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos heteroarilo que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, (tien-2-il)metilo, 2-furilmétilo, (pirrol-1-il)metilo, y 2-(1H-pirrol-2-il)etilo).

Los grupos heteroarilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos heteroarilo que se han mencionado anteriormente.

Los grupos (heteroarilalcoxi)carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido por cualquiera de los grupos heteroarilalcoxi que se han mencionado anteriormente.

Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se usan en el presente documento para referirse a un sistema anular saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-7 miembros, o bicíclico de 7-10 miembros, que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, el nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido anteriormente está condensado a un anillo de benceno, y donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. En una realización, el anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros es un anillo saturado, o insaturado no aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede cuaternizarse; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo de 3 a 7 miembros puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, que puede cuaternizarse; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo y benzodiazepinas.

Los grupos (heterociclo)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos por cualquiera de los grupos heterocíclicos que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, (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 usa en el presente documento, el término "amino" o "grupo amino" se refiere a -NH₂.

Los grupos aminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos con uno o más grupos amino.

Los grupos alquilamino y dialquilamino útiles son -NHR²² y -NR²²R²³, respectivamente, donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente entre un grupo alquilo C₁₋₁₀.

Como se usa en el presente documento, el término "aminocarbonilo" se refiere a -C(=O)NH₂.

Los grupos (aminocarbonil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos con uno o más grupos aminocarbonilo.

Los grupos alquilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo, es decir, -C(=O)-, sustituido por cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente.

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

Los grupos (alcoxicarbonil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos por cualquiera de los grupos alcoxicarbonilo que se han mencionado anteriormente.

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

Los grupos alquilcarboniloxi o aciloxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos alquilcarbonilo que se han mencionado anteriormente.

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

Como se usa en el presente documento, el término "carboxamido" se refiere a un radical de fórmula -C(=O)NR²⁴R²⁵, donde cada uno de R²⁴ y R²⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. Los grupos carboxamido ejemplares incluyen -CONH₂, -CON(H)CH₃, -CON(CH₃)₂, y -CON(H)Ph.

Los grupos (carboxamido)alquilo útiles son cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos carboxamido que se han mencionado anteriormente.

5 Los grupos alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo útiles son cualquiera de los grupos carboxamido que se han mencionado anteriormente, donde R²⁴ es H y R²⁵ es alquilo C₁₋₁₀ o donde cada uno de R²⁴ y R²⁵ se selecciona independientemente entre un grupo alquilo C₁₋₁₀, respectivamente.

10 Los grupos (alquilaminocarbonil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos alquilaminocarbonilo que se han mencionado anteriormente.

15 Los grupos (dialquilaminocarbonil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos con cualquiera de los grupos dialquilaminocarbonilo que se han mencionado anteriormente.

20 Como se usa en el presente documento, el término "sulfonamido" se refiere a un radical de fórmula -SO₂NR²⁶R²⁷, donde cada uno de R²⁶ y R²⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido. Los grupos sulfonamido ejemplares incluyen -SO₂NH₂, -SO₂N(H)CH₃, y -SO₂N(H)Ph.

Como se usa en el presente documento, el término "tiol" se refiere a -SH.

25 Los grupos mercaptoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos por un grupo -SH.

30 Los grupos alquiltio útiles incluyen azufre sustituido por uno de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, iso-propiltio, butiltio, terc-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, noniltio y deciltio), y preferiblemente por uno de los grupos alquilo C₁₋₆.

35 Los grupos (alquiltio)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos con uno o más de los grupos alquiltio que se han mencionado anteriormente (por ejemplo, metiltiométilo, metiltioetilo, metiltiopropilo, metiltiobutilo, etiltiométilo, 2-etiltioetilo, 3-etiltiopropilo, 4-etiltiobutilo, propiltiométilo, isopropiltiométilo, 2-propiltioetilo, 3-propiltiopropilo, butiltiométilo, terc-butiltiométilo, isobutiltiométilo, sec-butiltiométilo, y pentiltiométilo).

40 Como se usa en el presente documento, el término "carboxi" se refiere a -COOH.

Los grupos carboxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, y preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos por -COOH.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "hidroxilo" o "hidroxi" se refieren a -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a -CN.

50 Como se usa en el presente documento, el término "nitro" se refiere a -NO₂.

Como se usa en el presente documento, el término "ureido" se refiere a -NH-C(=O)-NH₂.

Como se usa en el presente documento, el término "azido" se refiere a -N₃.

55 El término "guanidino" se refiere a -NH(NH=)CNH₂.

60 Los grupos guanidinoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ que se han mencionado anteriormente, preferiblemente cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ que se han mencionado anteriormente, sustituidos por -NH(NH=)CNH₂.

El término "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a la temperatura de los alrededores. La temperatura ambiente interior es la misma que la temperatura ambiente, que es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

65 El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, en relación con una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida, como se espera por el experto en la técnica que hace la

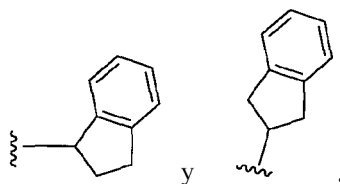
medición y que ejerce un nivel de cuidado razonable con el objeto de la medición y la presión del equipo de medición. Típicamente, el término "aproximadamente" incluye el número mencionado $\pm 10\%$. Por lo tanto, "aproximadamente 10" significa de 9 a 11.

5 Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente condensado a un anillo de fenilo" se refiere a un grupo que puede tener un anillo de fenilo condensado o puede no tener un anillo de fenilo condensado.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo o cicloalqueno están condensados a un anillo de fenilo" se refiere a un grupo donde cualquiera de los grupos cicloalquilo y cicloalqueno que se han mencionado anteriormente tiene un anillo fenilo condensado. Dichos grupos incluyen, por ejemplo,

15



20 Los sustituyentes opcionales en los grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indica de otro modo, incluyen uno o más grupos, típicamente 1, 2 o 3 grupos, independientemente seleccionados del grupo que consiste en grupos halo, haloalquilo (C_{1-6}), arilo, heterociclo, cicloalquilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , aril-alquilo (C_{1-6}), aril-alqueno (C_{2-6}), aril-alquino (C_{2-6}), cicloalquil-alquilo (C_{1-6}), heterociclo-alquilo (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, ariloxil, aril-alquiloxi (C_{1-6}), carboxamido, sulfonamido, azido, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi (C_{1-6}), carboxil, aminocarbonilo, (=O), y mercapto-alquilo (C_{1-6}) que se han mencionado anteriormente. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen halo, haloalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), hidroxil, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi (C_{1-6}), y amino.

30 Los Compuestos de la invención incluyen todas las sales de los compuestos desvelados de las Fórmulas I-A a X-A e I-IX. La presente invención preferiblemente incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos de los compuestos desvelados. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas u orgánicas y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de metales, tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio, y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal cálcica, sal de magnesio, y similares; sales de amina orgánica, tales como sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal etanolamina, sal trietanolamina, sal dicitlohexilamina, sal N,N'-dibenciletilendiamina, y similares; sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos, tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos, tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales aminoácidas, tales como arginato, asparinato, glutamato y similares.

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

50 Los Compuestos de la invención también incluyen solvatos de cualquiera de los compuestos desvelados de las Fórmulas I-A a X-A e I-IX. Los solvatos típicamente no alteran significativamente la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales, pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato", como se usa en el presente documento, es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente invención con una molécula de disolvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, donde la relación de la molécula de disolvente con respecto al compuesto de la presente invención es de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato puede aislarse, tal como cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina de un sólido cristalino. Por lo tanto, "solvato" incluye tanto solvatos en fase en solución como aislables. Los Compuestos de la invención pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya tanto formas solvatadas como no

5 solvatadas de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-A a X-A e I-IX. 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 típicamente pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos se conoce en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira y col., J. Pharmaceut. Sci., 93(3): 601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Se describe una preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos, y similares, por E. C. van Tonder y col., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1): Artículo 12 (2004), y A. L. Bingham y col., Chem. Commun.: 603-604 (2001). Un proceso no limitante típico de preparación de un solvato implicará disolver un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-A a X-A e I-IX en un disolvente deseado (orgánico, agua, o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 10 25 °C, después enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y aislar los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Pueden usarse técnicas analíticas, tal como espectroscopía por infrarrojos, para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

15 Los compuestos de la invención pueden estar marcados con isótopos (es decir, radiomarcados). Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos desvelados 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 preferiblemente, ^3H , ^{11}C , y ^{14}C . Los Compuestos de la invención marcados con isótopos pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica en vista de esta divulgación. Por ejemplo, los Compuestos trititados de la invención pueden prepararse introduciendo tritio en el compuesto particular mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor sustituido con halógeno adecuado, de un Compuesto de la invención, con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado, tal como Pd/C, en presencia de una base. Otros métodos apropiados para preparar compuestos trititados pueden encontrarse en Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A), Capítulo 6 (1987), de Filer. Los compuestos marcados con ^{14}C pueden prepararse empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C .

25 Los Compuestos marcados con isótopos de la invención, así como las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, se pueden usar como radioligandos para someter a prueba la unión de compuestos a un receptor opioide. Por ejemplo, un Compuesto radiomarcado de la invención puede usarse para caracterizar la unión específica de un compuesto candidato o de ensayo al receptor. Los ensayos de unión que usan dichos compuestos radiomarcados pueden proporcionar una alternativa *in vitro* a las pruebas con 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 en aumento de un compuesto de ensayo en un ensayo de competición. En una realización no limitante, la presente invención proporciona un método para cribar un compuesto candidato según la capacidad de unión a un receptor opioide, que comprende a) introducir una concentración fija del Compuesto radiomarcado de la invención para el receptor en condiciones que permitan la unión del compuesto radiomarcado al receptor con el fin de formar un complejo; b) titular el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

40 Algunos compuestos desvelados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, tales como epímeros. La presente invención pretende incluir los usos de todas estas posibles formas, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica teniendo en cuenta la presente divulgación. 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 incluyen isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, se pretende que la presente invención abarque todos los tautómeros.

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

La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual están unidos cuatro grupos diferentes.

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

La expresión "centro estereogénico" es un átomo, que tiene grupos de tal forma que un intercambio de cualesquiera dos grupos conduce a un estereoisómero.

60 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 la que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

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

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

5 Los términos "un" y "una" se refieren a uno/una 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 impedir el avance de un trastorno, en un grado estadísticamente significativo o a un grado detectable por un experto en la técnica. Una cantidad eficaz, manera o modo puede variar dependiendo del sujeto y puede adaptarse al paciente.

Los términos abiertos, tales como "incluyen", "que incluye", "contienen", "que contiene" y similares, significan "que comprende".

15 Como se usa en el presente documento, los compuestos que se unen a los receptores y emulan los efectos reguladores de ligandos endógenos se definen como "agonistas". Los compuestos que se unen a receptores y únicamente son parcialmente eficaces como agonistas, se definen como "agonistas parciales". Los compuestos que se unen a un receptor, pero no producen ningún efecto regulador, sino que bloquean la unión de los ligandos al receptor, se definen como "antagonistas". (Ross y Kenakin, "Ch. 2: Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect", pá. 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)).

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

30 En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención pueden usarse junto con al menos un agente terapéutico diferente. El otro agente terapéutico puede ser, pero sin limitación, un agonista opioide μ , un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de Cox-II, un antiemético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente anticanceroso, o una mezcla de los mismos.

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

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

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

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

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

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

60 Los Compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir el dolor agudo, dolor crónico (que incluye pero sin limitación, dolor neuropático, dolor postoperatorio, y dolor inflamatorio), o dolor quirúrgico. Los ejemplos de dolor que pueden tratarse o prevenirse usando un Compuesto de la invención incluyen, pero sin limitación, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor de parto, dolor por infarto de miocardio, dolor pancreático, dolor por cólico, dolor

65

post-operatorio, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor artrítico, y dolor asociado a enfermedad periodontal, incluyendo gingivitis y periodontitis.

5 El dolor agudo incluye, pero sin limitación, dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor post-traumático, dolor relacionado con enfermedad aguda, y dolor relacionado con procedimientos de diagnóstico, manipulaciones ortopédicas e infarto de miocardio. El dolor agudo en el entorno perioperatorio incluye dolor debido a una enfermedad preexistente, el procedimiento quirúrgico, por ejemplo, asociado a los drenajes, tubos de pecho o nasogástricos, o complicaciones, o una combinación de fuentes relacionadas con enfermedades y relacionados con procedimientos.

10 Dolor crónico incluye, pero sin limitación, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor por osteoartritis asociado a cáncer metastásico, neuralgia trigeminal, neuralgia herpética y postherpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor por quemaduras, y otras formas de neuralgia, síndromes de color neuropático e idiopático.

15 Los Compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir el dolor asociado a la inflamación o a una enfermedad inflamatoria en un paciente. Dicho dolor puede surgir cuando hay una inflamación del tejido corporal que puede ser una respuesta inflamatoria local o una inflamación sistémica. Por ejemplo, un Compuesto de la invención puede usarse para tratar o prevenir el dolor asociado a enfermedades inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, rechazo por trasplante de órgano; lesión de reoxigenación resultante de trasplante de órgano (véase Grupp y col., J. Mol. Cell Cardiol. 31: 297-303 (1999)) incluyendo, pero sin limitación, trasplante del corazón, pulmón, hígado o riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas a un aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias de los intestinos, tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; enfermedades pulmonares inflamatorias, tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria en adulto, y enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmítis simpática y endoftalmítis; enfermedad inflamatoria crónica de la encía, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitís, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus de Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero sin limitación, catarata diabética, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria nefropatía diabética progresiva), gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetósico, úlceras del pie, problemas de las articulaciones, y una complicación de la membrana cutánea o mucosa (tal como una infección, una mancha tibial, una infección por *Cándida* o necrobiosis lipoídica diabetorum), vasculitis completa inmune, y lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedad inflamatoria del corazón, tal como miocardiopatía, insuficiencia cardiaca isquémica, hipercolesterolemia, y arterosclerosis; así como diversas otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer. Los Compuestos de la invención también pueden usarse para tratar o prevenir el dolor asociado a una enfermedad inflamatoria, que puede ser, por ejemplo, una inflamación sistémica del cuerpo, ilustrado por choque gram-positivo o gram negativo, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia para el cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo, choque asociado a citocinas proinflamatorias. Tal choque puede inducirse, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer.

50 Los Compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir el dolor asociado a lesión nerviosa (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es una patología heterogénea con una etiología incierta. En el dolor crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor generalmente surge de una lesión en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado a lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, dolor fantasma, causalgia, y distrofia simpática refleja y dolor lumbar. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en que los pacientes con dolor neuropático crónico padecen sensaciones de color anormales que pueden describirse como de dolor espontáneo, quemazón superficial continua y/o dolor agudo y profundo. El dolor puede evocarse por hiperalgesia por calor, frío y mecánica, o por alodinia por calor, frío o mecánica.

60 El dolor neuropático crónico puede estar causado por una lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero sin limitación, dolor de trauma nervioso periférico, infección por virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de los miembros y vasculitis. El dolor neuropático también puede estar causado por un daño nervioso debido a alcoholismo crónico, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas. El ictus (espinal o cerebral) y una lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer es resultado de la compresión tumoral de los nervios adyacentes, el cerebro o la médula espinal. Además, los tratamientos para el cáncer, incluyendo quimioterapia y terapia de radiación, pueden causar lesión nerviosa. El dolor neuropático incluye,

65

pero sin limitación, dolor causado por lesión nerviosa, tal como, por ejemplo, el dolor que padece un diabético.

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

10 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; un agente para tratar una afección prurítica; y en el tratamiento o mejora del estreñimiento y la diarrea.

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

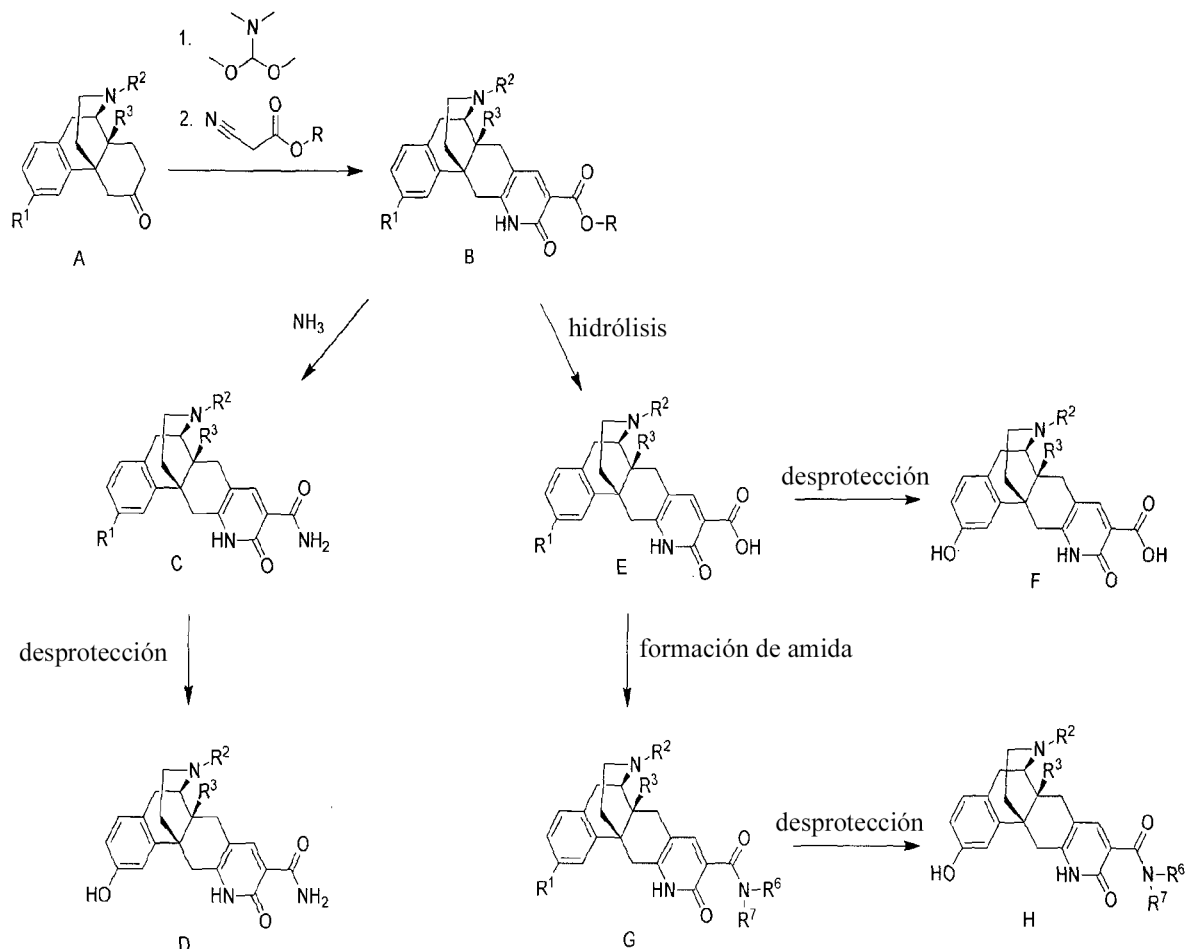
20 Además, la presente invención se refiere a un método para modular, en particular activar, uno o más receptores opioides en un que necesita los mismos, comprendiendo dicho método administrar al paciente al menos un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas definidas I-A a VIII-A, X-A, e I-VIII, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

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

Síntesis de compuestos

30 Los Compuestos de la invención pueden prepararse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica en vista de esta divulgación, o mediante los métodos ilustrativos mostrados en los esquemas a continuación. Se describen y se ilustran métodos de síntesis adicionales en los ejemplos de trabajo expuestos a continuación.

Esquema 1



En el Esquema 1, R^1 - R^3 , R^6 , y R^7 son como se definen para la Fórmula I. R, es un alquilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente. La desprotección puede realizarse cuando R^1 es -O-PG usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante reacción con BBr_3 cuando PG es un grupo metilo

5

El compuesto de partida A puede prepararse, por ejemplo, como se describe en Hupp C. D., y col., Tetrahedron Letters 51: 2359-2361 (2010) e Ida Y., y col., Bioorganic & Medical Chemistry 20: 949-961 (2012).

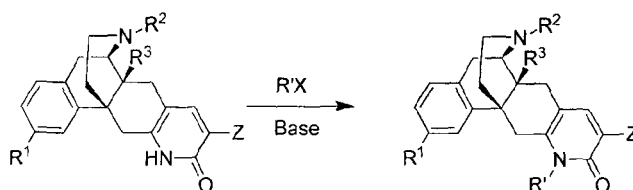
Los compuestos de Fórmula IV pueden prepararse de forma análoga partiendo del isómero opuesto del compuesto A anterior con respecto a R^3 , que puede prepararse, por ejemplo, como se describe en Polazzi J. O., y col., J. Med. Chem. 23: 174-179 (1980).

10

Los Compuestos de la invención, donde R^4 es alquilo pueden prepararse, por ejemplo, como se describe en el Esquema 2.

15

Esquema 2

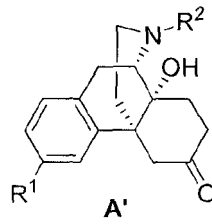


En el Esquema 2, R^1 - R^3 y Z son como se describen para la Fórmula I y R' es alquilo. X es halógeno, tal como cloro o bromo, y la base puede ser, por ejemplo, carbonato potásico (K_2CO_3).

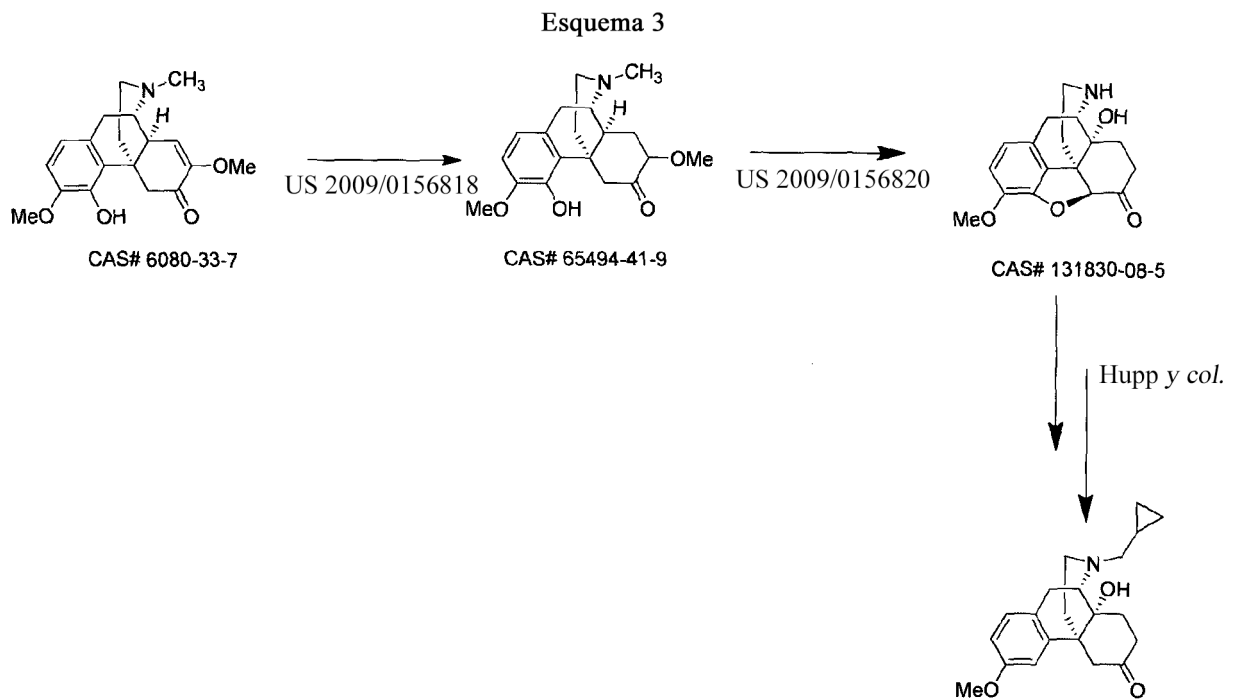
20

Los isómeros opuestos de los compuestos descritos en los Esquemas 1 y 2 pueden prepararse partiendo de la

cetona A':



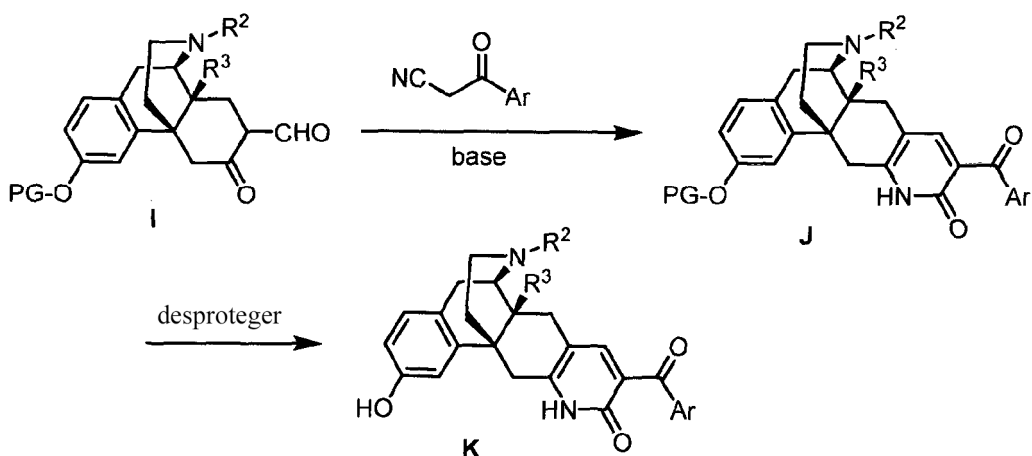
- 5 La cetona A' puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la técnica, tal como, por ejemplo, en los documentos US 2009/0156818, US 2009/0156820, y Hupp C. D., y col. (anteriormente). Por consiguiente, por ejemplo, la cetona A', donde R¹ es OMe y R² es ciclopropilmetilo, puede prepararse como se describe en el Esquema 3 partiendo de CAS#6080-33-7:



10

Los compuestos de las Fórmulas I-A a X-A pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 1-3 y los métodos descritos anteriormente y el Esquema 4 a continuación;

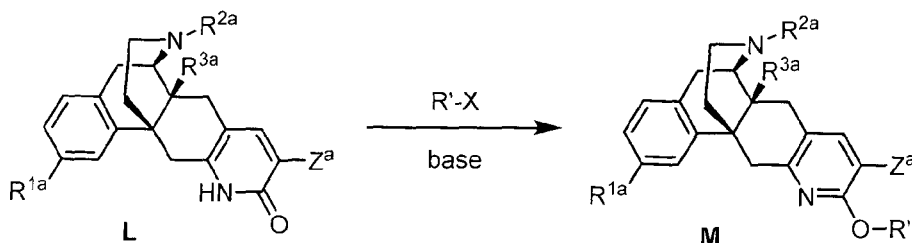
Esquema 4



El Compuesto I se convierte en el Compuesto J por tratamiento con un aril o hereroaril cetonitrilo adecuado en presencia de una base adecuada, tal como piperidina, en un disolvente adecuado, tal como ACN. El Compuesto J se desprotege para dar el Compuesto K mediante técnicas apropiadas (por ejemplo, Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007) conocidas por un experto en la técnica.

Los compuestos de Fórmula VIII-A pueden prepararse como se describe en el Esquema 5 a continuación:

Esquema 5



El Compuesto L se convierte en el Compuesto M por tratamiento con una base adecuada y un haluro de alquilo apropiado en condiciones adecuadas para la alquilación de O frente a N de piridonas (véase, por ejemplo Tieckelmann, H. J., y col., J. Org. Chem. 1967, 32, 4040).

Protocolos de ensayo *in vitro*

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

Datos de unión al receptor opioide μ : En general, cuanto más bajo sea el valor K_i, más eficaces serán los

Compuestos de la invención para tratar o prevenir el dolor u otra afección. Típicamente, los Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 o menos para la unión a receptores opioides μ . En una realización, los Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 300 o menos para la unión a receptores opioides μ . En otra realización, los Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 100 o menos para la unión a receptores opioides μ . En otra realización, los Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos para la unión a receptores opioides μ . Todavía en otra realización, los Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 1 o menos para la unión a receptores opioides μ . Todavía en otra realización, los Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 o menos para la unión a receptores opioides μ .

Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide μ : Se realizaron ensayos funcionales de [35 S]GTP γ S usando membranas del receptor μ recién descongeladas que se prepararon en el laboratorio a partir de una línea celular que expresaba el receptor opioide μ recombinante en un antecedente de células HEK-293, CHO o U-2 OS, o se adquirieron a partir de una fuente comercial (Perkin Elmer, Shelton, CT; o DiscovRx, Fremont, CA). Se prepararon reacciones de ensayo añadiendo secuencialmente los siguientes reactivos a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo (se indican las concentraciones finales): proteína de membrana (0,026 mg/ml), saponina (10 mg/ml), GDP (3 mM) y [35 S]GTP γ S (0,20 nM; Perkin Elmer, Shelton, CT). La solución de membrana preparada (190 μ l/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 μ l de soluciones madre concentradas 20 veces del agonista [D-Ala², N-metil-Phe⁴ Gly-o⁵]-encefalina (DAMGO) preparado en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Las placas se incubaron durante 30 minutos a aproximadamente 25 °C con agitación. Las reacciones se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de tres lavados de filtración con 200 μ l de tampón de lavado enfriado con hielo (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50 °C durante 2-3 horas. Se añadió (50 μ l/pocillo) cóctel de centelleo BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas usando un Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta en el GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta, no lineales.

Datos funcionales del receptor opioide μ : EC₅₀ μ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide μ . Ciertos Compuestos de la invención pueden mostrar típicamente una EC₅₀ μ GTP (nM) de aproximadamente 20.000 o menos; o aproximadamente 10.000 o menos. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención muestran una EC₅₀ μ GTP (nM) de aproximadamente 5.000 o menos. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención muestran una EC₅₀ μ GTP (nM) de aproximadamente 2.000 o menos; o de aproximadamente 1.000 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos.

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

Procedimientos de ensayo de unión al receptor opioide κ : Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor opioide kappa humano (κ) lisando células en tampón hipotónico enfriado con hielo (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 ml/10 cm) seguido de una homogeneización con un triturador de tejido/mortero de Teflon. Se recogieron las membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 min a 4 °C y los gránulos se suspendieron de nuevo en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con albúmina sérica bovina como patrón. Se almacenaron las alícuotas de membranas del receptor κ a -80 °C.

Los ensayos de dosis-desplazamiento con radioligandos usaron [3 H]-U69.593 0,4 nM (GE Healthcare, Piscataway, NJ; 40 Ci/mmol) con 15 μ g de proteína de membrana (receptor opioide κ recombinante expresado en células HEK 293; prep. interna) en un volumen final de 200 μ l de tampón de unión (DMSO al 5 %, base Trizma 50 mM, pH 7,4). En presencia de U69.593 o naloxona no marcada 10 μ M se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Las reacciones de unión se completaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) empapadas previamente en polietilénimina al 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de cinco lavados de filtración con 200 μ l de tampón de unión enfriado con hielo. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante 1-2 horas. Se añadieron cincuenta μ l/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin

Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

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

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

Datos funcionales del receptor opioide κ : La EC₅₀ κ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor κ . Ciertos Compuestos de la invención muestran una EC₅₀ κ GTP (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función de un receptor opioide κ . En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención muestran una EC₅₀ κ GTP (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 5.000 o menos; o de aproximadamente 2.000 o menos; o de aproximadamente 1.500 o menos; o de aproximadamente 1.000 o menos; o de aproximadamente 600 o menos; o de aproximadamente 100 o menos; o de aproximadamente 50 o menos; o de aproximadamente 25 o menos; o de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 1 o menos; o de aproximadamente 0,1 o menos.

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

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

Datos de unión del receptor opioide δ : En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) para receptores δ de aproximadamente 10.000 o más (que, a efectos de esta invención, se interpreta como unión inexistente para los receptores δ). Ciertos Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para receptores δ . En una realización, los Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 9.000 o menos. En otra realización, los Compuestos de la invención tendrán una K_i (nM) de aproximadamente 7.500 o menos; o de aproximadamente 6.500 o menos; o de aproximadamente 5.000 o menos; o de aproximadamente 3.000 o menos; o de aproximadamente 2.500 o menos. En otra realización, los Compuestos de la invención muestran una K_i (nM) de aproximadamente 1.000 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.

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

Datos funcionales del receptor opioide δ : EC₅₀ δ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor δ . Ciertos Compuestos de la invención muestran una EC₅₀ δ GTP (nM) de aproximadamente 20.000 o menos; o de aproximadamente 10.000 o menos. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención muestran una EC₅₀ δ GTP (nM) de aproximadamente 3.500 o menos; o de aproximadamente 1.000 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_{máx} δ GTP (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto iniciado por met-enkefalina. Ciertos Compuestos de la invención muestran una E_{máx} δ GTP (%) de más de aproximadamente el 1 %; o de más de aproximadamente el 5 %; o de más de aproximadamente el 10 %. En una realización, los Compuestos de la invención muestran una E_{máx} δ GTP (%) de más de aproximadamente el 30 %. En otra realización, los Compuestos de la invención muestran una E_{máx} δ GTP (%) de más de aproximadamente el 50 %; o de más de aproximadamente el 75 %; o de más de aproximadamente el 90 %. En otra realización, los Compuestos de la invención muestran una E_{máx} δ GTP (%) de aproximadamente 100 %.

Procedimiento de ensayo de unión al receptor ORL-1: Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor de tipo receptor opioide humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) lisando células en tampón hipotónico enfriado con hielo (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 ml/10 cm) seguido de una homogeneización con un triturador de tejido/mortero de Teflon. Se recogieron las membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y los gránulos se suspendieron de nuevo en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con albúmina sérica bovina como patrón. Se almacenaron las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 a -80 °C.

Los ensayos de unión a radioligando (cribado y dosis-desplazamiento) usaron [3 H]-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 (MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO al 5 %, HEPES 50 mM, pH 7,4). En presencia de nociceptina 10 nM no marcada (American Peptide Company) se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) empapadas previamente en polietilénimina al 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de tres lavados de filtración con 500 μ l de tampón de unión enfriado con hielo. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante 2-3 horas. Se añadieron cincuenta μ l/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo. Los datos de los experimentos de cribado y de dosis-desplazamiento se analizaron usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de curvas en el GraphPad PRISM™, v.3.0 o superior, respectivamente, o una función interna para ajuste de curvas de competición en un sitio.

Datos de unión al receptor ORL-1: Ciertos Compuestos de la invención tienen una K_i (nM) de aproximadamente 5.000 o menos. En una realización, ciertos Compuestos de la invención tienen una K_i (nM) de aproximadamente 1000 o menos. En una realización, los Compuestos de la invención tienen una K_i (nM) de aproximadamente 500 o menos. En otras realizaciones, los Compuestos de la invención tienen 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. Aún en otras realizaciones, los Compuestos de la invención tendrán 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 del receptor ORL-1: Se prepararon membranas a partir de células HEK293 recombinantes que expresan el receptor de tipo receptor opioide humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) lisando células en tampón hipotónico enfriado con hielo (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 ml/10 cm) seguido de una homogeneización con un triturador de tejido/mortero de Teflon. Se recogieron las membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y los gránulos se suspendieron de nuevo en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas

usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con albúmina sérica bovina como patrón. Se almacenaron las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 a -80 °C.

Se realizaron los ensayos de unión funcionales de [³⁵S]GTPγS como se indica a continuación. Se prepara una solución de membrana de ORL-1 añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,026 μg/μl de proteína de membrana de ORL-1, saponina 10 μg/ml, 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) en hielo. La solución de membrana preparada (190 μl/pocillo) se transfiere a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contienen 10 μl de soluciones madre concentradas 20 veces de agonista/nociceptina preparados en DMSO. Las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones se finalizan mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados de filtración con 200 μl de tampón de unión enfriado con hielo (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron subsiguientemente a 50 °C durante 2-3 horas. Se añadieron cincuenta μl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y se realizó un recuento de las placas en un Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta en el GraphPad PRISM v. 3.0 o superior, o una función interna para ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta, no lineales.

Datos funcionales del receptor ORL-1: EC₅₀ ORL-1 GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención que tienen una elevada afinidad de unión (es decir un bajo valor K_i) pueden tener una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de más de aproximadamente el 10.000 (es decir no se estimularán a concentraciones terapéuticas). En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención pueden tener una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 20.000 o menos. En una realización, los Compuestos de la invención pueden tener una EC₅₀ GTP ORL-1 (nM) de aproximadamente 10.000 o menos; o de aproximadamente 5.000 o menos; o de aproximadamente 1.000 o menos. Todavía en otras realizaciones, los Compuestos de la invención pueden tener una EC₅₀ 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.

E_{máx} ORL-1 GTP (%) es el efecto máximo provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por la nociceptina, un agonista estándar de ORL-1. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención puede tener una E_{máx} ORL-1 GTP de menos del 10 % (que, a efectos de esta invención, se interpreta como existencia de actividad antagonista en los receptores ORL-1). Ciertos Compuestos de la invención pueden tener una E_{máx} ORL-1 GTP (%) de más del 1 %; o de más del 5 %; o de más del 10 %. En otras realizaciones, los Compuestos de la invención pueden tener una E_{máx} ORL-1 GTP de más del 20 %; o de más del 50 %; o de más del 75 %; o de más del 88%; o de más del 100 %.

Ensayos *in vivo* para el dolor

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

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

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

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

Para evaluar las acciones de un Compuesto de la invención para el tratamiento o prevención del dolor agudo,

también puede usarse la prueba de placa caliente de rata. Las ratas se someten a ensayo usando un aparato de placa caliente que consiste en un cilindro de plexiglass transparente con un suelo de metal caliente mantenido a una temperatura de 48-52 °C (Modelo 7280, disponible en el mercado de Ugo Basile, Italia). Se coloca una rata en el cilindro sobre el aparato de placa caliente durante una duración máxima de 30 s, o hasta que muestra una conducta agresora (criterio de valoración conductual), momento en el que se retira de la placa caliente, y se registra la latencia de respuesta. Las latencias de las placas calientes se miden inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración de un Compuesto de la invención. El criterio de valoración de la conducta agresora se define como cualquiera de los siguientes: 1) retirada de la pata, ya sea en forma de una elevación sostenida o con agitación o lamedura; 2) elevación del pie alternante; 3) escape o intento de escape del dispositivo de ensayo; o 4) vocalización. Los datos se expresan como la latencia o latencias 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 de placa caliente se describe en G. Woolfe y A. D. MacDonald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80: 300-307 (1944).

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

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

Dolor Neuropático: para valorar las acciones de un Compuesto de la invención, para el tratamiento o prevención del dolor neuropático se puede usar o bien el modelo de Seltzer o bien el modelo de Chung.

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

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

En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en las ratas. La cirugía se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄-S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄-L₆. El nervio o nervios espinales izquierdos L₅ (o L₅ y L₆) se aíslan y se ligan de forma ajustada con una hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nylon o grapas de acero inoxidable. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula el nervio o nervios espinales. Después de la cirugía, los animales se

pesan, se les administra una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se les deja sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (inicio), a continuación inmediatamente antes de la administración de un Compuesto de la invención, y a las 1, 3, y 5 horas después de la administración del mismo. El animal también se puede valorar en relación con su respuesta a estímulos térmicos nocivos o en relación con la alodinia táctil, tal como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en 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 valoración de la hiperalgesia mecánica: Para valorar la hiperalgesia mecánica se usó el ensayo de presión sobre la pata. Para este ensayo, se determinaron umbrales de retirada de la pata trasera (PWT) con respecto a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible en el mercado en Ugo Basile en Italia) tal como se describe en C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", Pharmacol. Biochem. and Behavior 31: 451-455 (1988). La rata se sujeta suavemente, su pata trasera se pone en una pequeña plataforma redonda, y se aplica presión de punción a la superficie dorsal de la pata trasera de manera gradual. El peso máximo que se aplicó a la pata trasera se fijó en 250 g y el criterio de valoración se tomó como la retirada completa de la pata. El PWT se determinó una vez para cada rata en cada instante de tiempo y o bien se sometió a prueba únicamente la pata trasera afectada (ipsilateral; mismo lado que la lesión), o bien se sometió a prueba la pata trasera tanto ipsilateral como contralateral (no lesionada; opuesta a la lesión).

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

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

Valoración de la depresión respiratoria: Para valorar la depresión respiratoria, pueden prepararse las ratas implantando una cánula en la arteria femoral a través de la cual se toman muestras sanguíneas. Las muestras sanguíneas se toman antes de la administración de fármaco, después, 1, 3, 5 y 24 horas después del tratamiento. Se procesaron las muestras sanguíneas utilizando un analizador de gases sanguíneos arteriales (por ejemplo, IDEXX VetStat con cartuchos de ensayo de Gas Sanguíneo/Respiratorio). Los dispositivos comparables son una herramienta estándar para el análisis de gases sanguíneos (por ejemplo, D. Torbati y col., 2000 Intensive Care Med. (26) 585-591).

Valoración de la motilidad gástrica: Se tratan los animales con vehículo, el compuesto de referencia o el artículo de ensayo a través de sonda oral a un volumen de 10 ml/kg. A la hora después de la dosis, se tratan todos los animales con solución de alimentación a base de carbón vegetal (5 % de carbón vegetal no activado en polvo en una solución de carboximetilcelulosa al 1 % en agua) a un volumen de 10 ml/kg. A las dos horas post-dosis (una hora después de administrar el carbón vegetal), se sacrifican los animales mediante inhalación de dióxido de carbono o una sobredosis de isoflurano y se identifica el tránsito del alimento a base de carbón vegetal. Se retiran el estómago y el intestino delgado de manera cuidadosa y se colocan cada uno en una superficie absorbente empapada con solución salina. Se mide la distancia entre el píloro y la progresión más alejada del alimento de carbón vegetal y se compara con la distancia entre el píloro y la unión ileocecal. El tránsito del alimento a base 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 humana y veterinaria. Como se ha descrito anteriormente, los Compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir una Afección en

un animal que lo necesita. Los Compuestos de la invención pueden ser administrados a cualquier paciente que requiera modulación de los receptores opioides. El término "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un Compuesto de la invención. Principalmente, tales animales son mamíferos, por ejemplo, seres humanos y animales de compañía, aunque la invención no pretende ser tan limitante.

Cuando se administra a un paciente, un Compuesto de la invención se puede administrar como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un Compuesto de la invención se puede administrar a través de cualquier vía apropiada, según determine el profesional médico. Los métodos de administración pueden incluir intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosal, rectal, por inhalación, o tópica (particularmente en los oídos, nariz, ojos o piel). La aplicación puede ser o bien local o bien sistémica. En ciertas realizaciones, la administración dará como resultado la liberación de un Compuesto de la invención al torrente sanguíneo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, multi-particulados, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, cápsulas que contengan polvos, cápsulas que contengan multi-particulados, grageas, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, parches transdérmicos, películas transmucosales, comprimidos sublinguales, aerosoles, pulverizaciones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una realización, la composición se presenta en forma de un comprimido (véase por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.698.155). En Remington's Pharmaceutical Science 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados, incorporado en el presente documento por referencia.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la forma correspondiente a una administración adecuada para el paciente. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, un agente de suspensión, un solubilizante, un aglutinante, un desintegrante, un conservante, un agente colorante, un lubricante, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo los correspondientes de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El excipiente farmacéutico puede ser una solución salina, goma arábiga, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un paciente. El agua es un excipiente particularmente útil cuando un Compuesto de la invención se administra por vía intravenosa. Como excipientes líquidos también se pueden utilizar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen también almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, 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 pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón de pH. Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación orales se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención se formulan para la administración oral. Un Compuesto de la invención para administración oral puede presentarse, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, gelpcaps, pastillas, grageas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires. Cuando un Compuesto de la invención se incorpora en comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser obtenidos por técnicas de compresión, triturados de comprimidos, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento pelicular, multicompresión o multicapa.

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

Cuando un Compuesto de la invención se formula para administración parenteral a través de una inyección (por

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

En ciertas realizaciones, un Compuesto de la invención se formula en una composición farmacéutica para administración intravenosa. Típicamente, dichas composiciones comprenden tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un Compuesto de la invención para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando un Compuesto de la invención se deba administrar mediante infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando un Compuesto de la invención se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

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

En otra realización, un Compuesto de la invención se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer Science 249: 1527-1533 (1990); y Treat y col., 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. Esta opción se puede alcanzar, por ejemplo, mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en combinación con un apósito después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de sialastic, o fibras.

En ciertas realizaciones, un Compuesto de la invención se puede administrar en una forma de liberación inmediata. En otras realizaciones, un Compuesto de la invención se puede administrar en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a los resultados logrados por sus equivalentes de liberación no controlada o no sostenida. En una realización, una composición de liberación controlada o 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 de tiempo mínima. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y un aumento del cumplimiento. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente al tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del Compuesto de la invención, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de la invención, que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y que libere de forma gradual y continua otras cantidades del Compuesto de la invención, para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del Compuesto de la invención en el cuerpo, el Compuesto de la invención, se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituya la cantidad de Compuesto de la invención, que esté siendo metabolizada y excretada desde el cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un principio activo puede ser estimulada por diversas condiciones, incluyendo, pero sin limitación, cambios del pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Los medios de liberación controlada y de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden seleccionar de entre aquellos conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los correspondientes descritos en las patentes de Estados Unidos n.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación controlada o sostenida de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, multiparticulados, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Para su uso con los ingredientes activos de la invención, y tendiendo en cuenta esta divulgación, se pueden seleccionar fácilmente formulaciones adecuadas de liberación controlada o sostenida conocidas en la técnica, incluyendo las correspondientes descritas

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

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

Las Composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas individuales de dosificación unitaria adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, gelpcaps, y caplets que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

La cantidad del Compuesto de la invención que resulta eficaz para el tratamiento o la prevención de una afección se puede determinar a través de técnicas clínicas normalizadas. Adicionalmente, se pueden utilizar opcionalmente ensayos *in vitro* y/o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a utilizar dependerá también, por ejemplo, de la vía de administración, y del alcance de la Afección a tratar, y la misma se puede determinar según el criterio del profesional y/o de las circunstancias de cada paciente. Se pueden producir variaciones en la dosificación dependiendo de factores típicos tales como el peso, la edad, el género y la condición física (por ejemplo, función hepática y renal) del paciente que se trata, la afección a tratar, 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.

La dosis eficaces adecuadas pueden variar de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 3000 mg/kg de peso corporal del paciente por día, aunque son típicamente 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 dosis eficaz es de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día o menos. En otra realización, la cantidad de dosis eficaz varía 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, de aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del paciente por día, y en otra realización, de aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día.

La administración puede ser en forma de una dosis única o de una dosis dividida. En una realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 24 horas hasta que la Afección remite. En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 12 horas hasta que la Afección remite. En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 8 horas hasta que la Afección remite. En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 6 horas hasta que la Afección remite. En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 4 horas hasta que la Afección remite. Las cantidades de dosificación eficaces que se describen 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 efectivas se corresponden con la cantidad total administrada.

Cuando una célula con capacidad de expresar los receptores opioides μ se pone en contacto *in vitro* con un Compuesto de la invención, la cantidad eficaz para inhibir o activar la función de los receptores opioides μ en una célula puede variar típicamente 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^{-5} mol/l a aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente

5 10^{-6} mol/l, o de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-9} mol/l de una solución o suspensión del Compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución 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 solución o suspensión será de aproximadamente 200 μ l.

10 Cuando una célula capaz de expresar los receptores opioides δ se pone en contacto con un Compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir o activar la función de los receptores opioides δ en una célula puede variar típicamente de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-4} mol/l, o de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-5} mol/l, o de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-6} mol/l, o de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-9} mol/l de una solución o suspensión del Compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución 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 solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200 μ l.

15 Cuando una célula capaz de expresar los receptores opioides κ se pone en contacto con un Compuesto de la invención *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir o activar la función de los receptores opioides κ en una célula puede variar típicamente de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-4} mol/l, o de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-5} mol/l, o de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-6} mol/l, o de aproximadamente 10^{-12} mol/l a aproximadamente 10^{-9} mol/l de una solución o suspensión del Compuesto de la invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución 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 solución o suspensión puede ser de aproximadamente 200 μ l.

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

25 Los Compuestos de la invención pueden someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo* en relación con la actividad terapéutica o profiláctica antes del uso en humanos. Se pueden utilizar sistemas de modelos animales para demostrar la seguridad y eficacia. Ciertos Compuestos de la invención muestran una ED₅₀ para tratar dolor inflamatorio en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Se espera que ciertos Compuestos de la invención produzcan una analgesia y/o anti-hiperalgesia significativas con dosis que no inducen depresión respiratoria. Por el contrario, la tensión de oxígeno, la saturación de oxígeno y el pH se ven significativamente disminuidos, mientras que el dióxido de carbono se ve significativamente aumentado, en muestras sanguíneas de ratas a las que se les dio dosis eficaces de opioides convencionales, tales como morfina.

30 De acuerdo con la presente invención, los métodos para tratar o prevenir una Afección en un paciente que lo necesita pueden comprender adicionalmente administrar conjuntamente 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 conocerse o ser determinable por un profesional médico a la vista de esta divulgación y de los estudios clínicos publicados. En una realización de la invención, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un paciente para el tratamiento de una Afección (por ejemplo, dolor), la cantidad eficaz mínima del Compuesto de la invención (es decir, el primer agente terapéutico) será menor de lo que sería su cantidad eficaz mínima en circunstancias donde el segundo agente terapéutico no se administra. En esta realización, el Compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico pueden actuar de modo o bien aditivo o bien sinérgico para tratar o prevenir una Afección. Como alternativa, el segundo agente terapéutico se puede utilizar para tratar o prevenir un trastorno que es diferente de la Afección para la cual el primer agente terapéutico se administra, y cuyo trastorno puede ser o no una Afección según se ha definido anteriormente en el presente documento. En una realización, un Compuesto de la invención se administra de manera simultánea con un segundo agente terapéutico como una composición única que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención y una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. Como alternativa, 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 de o posteriormente a la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de la invención se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el Compuesto de la invención ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una Afección.

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

Una composición de la invención se prepara mediante un método que comprende mezclar un Compuesto de la invención con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla puede realizarse 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.

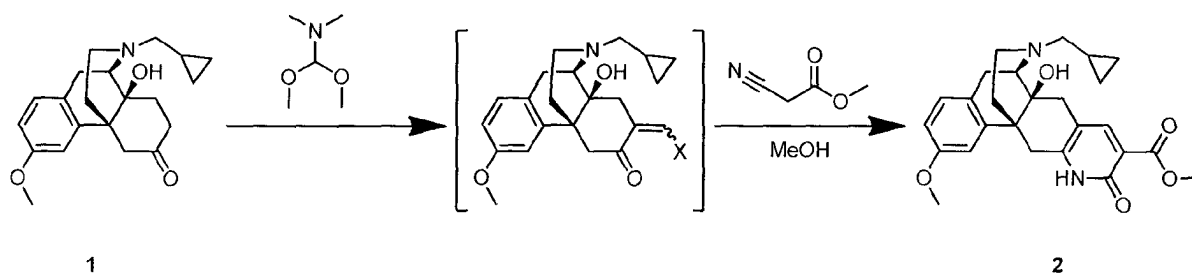
La presente invención también se refiere a un kit, que comprende un recipiente estéril que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención e instrucciones para su uso terapéutico.

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

Ejemplos

Ejemplo 1

15-(ciclopropilmetil)-6a-hidroxi-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxilato de (6R,6aS,12aR)-metilo (2)



Una mezcla del compuesto 1 (2,514 g, 7,36 mmol, 1 equiv.) en DMF-dimetilacetal (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. Después, la reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetonitrilo y se concentró al vacío de nuevo para dar un sólido espumoso. Este material se disolvió en MeOH (50 ml) y se añadió cianoacetato de metilo (1,95 ml, 22,1 mmol, 3 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró al vacío para dar un aceite. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con $(\text{NH}_4\text{OH}$ al 10 % en MeOH) al 0-15 % en DCM. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar un sólido. El sólido se trituró con 5 ml de MeOH, se filtró y se aclaró dos veces con 5 ml de MeOH. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título 2 en forma de un polvo de color crema (0,785 g, 1,74 mmol, rendimiento del 24 %).

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 2H), 3,06 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 3H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,92-0,80 (m, 1H), 0,54-0,43 (m, 2H), 0,17-0,07 (m, 2H).

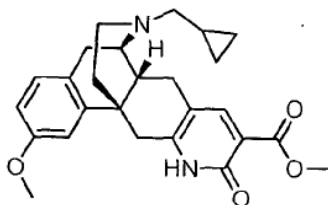
LC/MS: m/z = 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 450).

El compuesto de partida 1 puede prepararse como se describe en, por ejemplo, Hupp C. D., y col., Tetrahedron Letters 51: 2359-2361 (2010).

Ejemplo 2

5

15-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxilato de de (6R,6aR,12aS)-metilo (3)



10

El Compuesto 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)-fenantren-6(7H)-ona (CAS#71968-38-2) en lugar de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (compuesto 1). La purificación sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-25 % en DCM y después la trituración con acetonitrilo dieron el compuesto del título 3 en forma de un polvo rosa.

15

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,90 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,67-3,63 (m, 6H), 3,37-3,29 (m, 1H, solapamiento con pico de agua), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,88 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,74-2,58 (m, 3H), 2,50-2,37 (m, 2H, solapamiento con pico de DMSO), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,80 (dt, J = 12,3, 4,4 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 0,86-0,75 (m, 1H), 0,50-0,40 (m, 2H), 0,14-0,03 (m, 2H).

20

LC/MS: m/z 435 [M+H]⁺ (Calc.: 434).

25

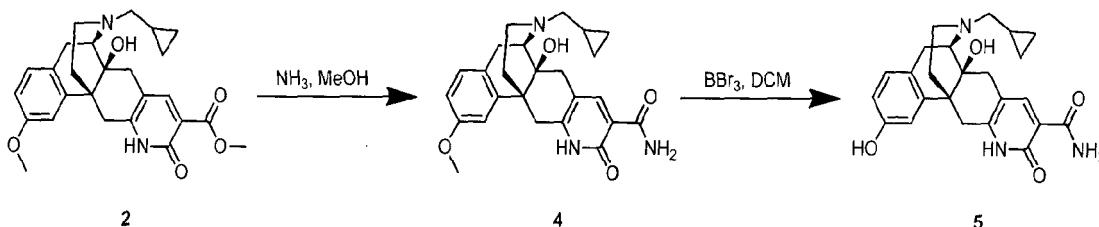
El compuesto de partida, (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona, puede prepararse como se describe en, por ejemplo, Ida Y., y col., Bioorganic & Medical Chemistry 20: 949-961 (2012).

Ejemplo 3

(6R,6aS,12aR)-15-(ciclopropilmetil)-6a-hidroxi-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (4)

35

(6R,6aS,12aR)-15-(ciclopropilmetil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (5)



(a) Una mezcla del compuesto 2 (0,195 g, 0,433 mmol, 1 equiv.) y NH₃ 7 M en MeOH (5 ml, 35 mmol, 81 equiv.) se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 8 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se retiró por filtración y se aclaró con ~2 ml de MeOH. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título 4 en forma de un polvo de color blanco (0,143 g, 0,328 mmol, rendimiento del 76 %).

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,23 (s, 1H), 9,03 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 2H), 3,06 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,94-2,83 (m, 21H), 2,62-2,49 (i, 211, solapamiento con pico de DMSO), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 1H), 0,93-0,81 (m, 1H), 0,54-0,43 (m, 21H), 0,18-0,07 (min, 2H).

LC/MS: m/z = 436 [M+H]⁺ (Calc.: 435).

50

(b) Una mezcla del compuesto 4 (0,090 g, 0,207 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente y se enfrió en un baño de hielo-sal. Se añadió BBr_3 puro (0,08 ml, 0,83 mmol, 4 equiv.). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con ~4 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y el producto sólido se retiró por filtración y se aclaró con DCM y agua. El sólido se sometió a cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 0-60 % en agua (ambos TFA al +0,1 %). Las fracciones de producto se congelaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título 5 en forma de una sal TFA (un polvo de color crema) (0,078 g, 0,146 mmol, rendimiento del 71 %).

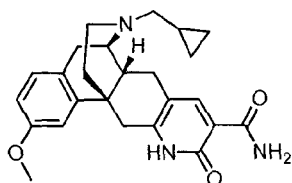
^1H RMN δ_{H} (400 MHz, CD_3OD): 8,08 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,76-6,65 (m, 2H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,44-3,28 (m, 4H) 3,16-3,06 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,20-1,06 (m, 1H), 0,91-0,82 (m, 1H), 0,81-0,72 (m, 1H), 0,57-0,46 (m, 2H).

LC/MS: $m/z = 422$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 421).

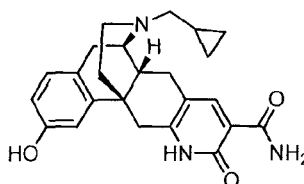
Ejemplo 4

(6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (6)

(6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (7)



6



7

Los Compuestos 6 y 7 se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 3.

(a) El compuesto 6 se preparó a partir del compuesto 3 (preparado en el Ejemplo 2) en lugar del compuesto 2. La trituración con metanol dio el compuesto del título 6 en forma de un polvo de color blanco.

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12,21 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,71-6,64 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,39 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,82 (dt, $J = 12,3, 3,9$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 0,87-0,75 (m, 1H), 0,51-0,40 (nm, 2H), 0,15-0,03 (m, 2H).

LC/MS: $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 419).

(b) El compuesto 7 se preparó a partir del compuesto 6 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para preparar el compuesto 5. La purificación sobre gel de sílice con (NH_4OH) al 10 % en MeOH) al 0-50 % en DCM y después la trituración con MeOH dieron el compuesto 7 en forma de un polvo de color blanco.

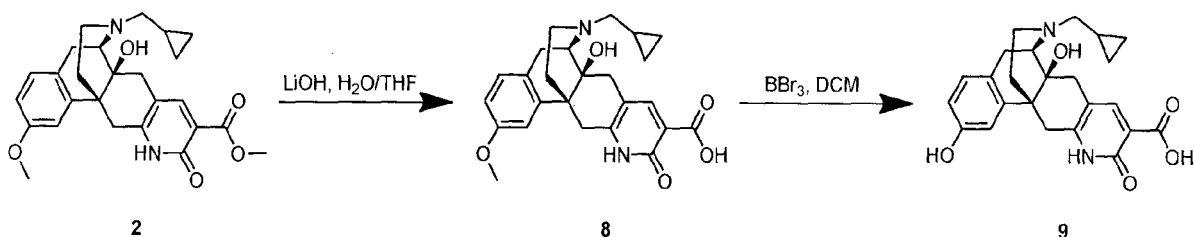
^1H RMN δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12,28 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,55-6,47 (m, 2H), 3,23-3,27 (m, 1H, solapamiento con pico de agua), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 2,73-2,57 (m, 3H), 2,55-2,49 (m, 1H, solapamiento con pico de DMSO), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,80 (dt, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 0,87-0,75 (m, 1H), 0,51-0,40 (m, 2H), 0,15-0,03 (m, 2H).

LC/MS: $m/z = 406$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 405).

Ejemplo 5

Ácido (6R,6aS,12aR)-15-(ciclopropilmetil)-6a-hidroxi-2-etoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxílico (8)

Ácido (6R,6aS,12aR)-15-(ciclopropilmetil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxílico (9)



(a) A una mezcla del compuesto 2 (0,779 g, 1,73 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH.H₂O (0,084 g, 2,00 mmol, 1,16 equiv.). Después de 3 días, se añadió más cantidad de LiOH.H₂O (0,042 g, 1,00 mmol, 0,58 equiv.). Después de 5 días más, la reacción se concentró para dar una pasta al vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de agua para hacer una suspensión lechosa. Después, esta se acidificó a un pH ~5-6 con 3,0 ml de HCl 1 N. Los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon tres veces con 2 ml de agua. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título 8 en forma de un polvo de color crema (0,646 g, 1,48 mmol, rendimiento del 86 %).

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,94 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55-3,12 (m, 2H, solapamiento con pico de agua), 3,24-3,12 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,83-2,44 (m, 5H, solapamiento con pico de DMSO), 2,25-2,08 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 1H), 1,01-0,88 (m, 1H), 0,63-0,46 (m, 2H), 0,30-0,14 (m, 2H).

LC/MS: m/z = 437 [M+H]⁺ (Calc.: 436).

(b) Una mezcla del compuesto 8 (0,101 g, 0,23 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente y se enfrió en un baño de hielo-sal. Se añadió BBr₃ puro (0,09 ml, 0,93 mmol, 4 equiv.). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de BBr₃ puro (0,03 ml, 0,31 mmol, 1,3 equiv.), y la reacción se agitó durante 3,5 horas más. La reacción se interrumpió con ~4 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y el producto sólido se retiró por filtración y se aclaró con DCM y agua. El sólido se sometió a cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 0-60 % en agua (ambos TFA al +0,1 %). Las fracciones de producto se congelaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título 9 en forma de una sal TFA (en forma de un polvo de color crema) (0,069 g, 0,13 mmol, rendimiento del 56 %).

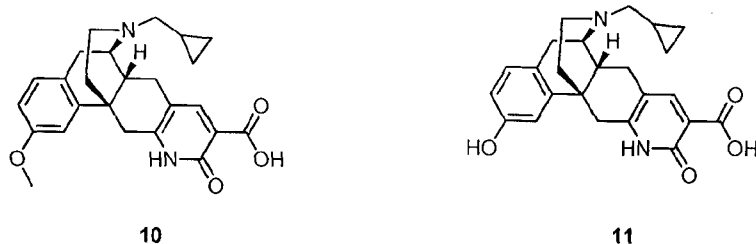
¹H RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD): 8,11 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 4H), 3,22-3,07 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,53 (dt, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,21-1,07 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 1H), 0,82-0,73 (m, 1H), 0,58-0,47 (m, 2H).

LC/MS: m/z = 423 [M+H]⁺ (Calc.: 422).

Ejemplo 6

Ácido (6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxílico (10)

Ácido (6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxílico (11)



Los compuestos 10 y 11 se prepararon como se describe en el Ejemplo 5.

(a) El compuesto 10 se preparó a partir del compuesto 3 (preparado en el Ejemplo 2) en lugar del compuesto 2. La trituración con agua dio el compuesto del título 10 en forma de un polvo de color castaño claro.

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,60 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74-6,66 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,53-3,42 (m, 2H, solapamiento con pico de agua), 2,98 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 1H, solapamiento con pico de DMSO), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,90 (dt, J = 12,5, 3,7 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 0,96-0,83 (m, 1H), 0,56-0,45 (m, 21H), 0,22-0,12 (m, 2H).

LC/MS: m/z = 421 [M+H]⁺ (Calc.: 420).

(b) El compuesto 11 se preparó a partir del compuesto 10 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. La purificación sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-50 % en DCM y después la trituración con MeOH dieron el compuesto del título 11 en forma de un polvo de color castaño claro.

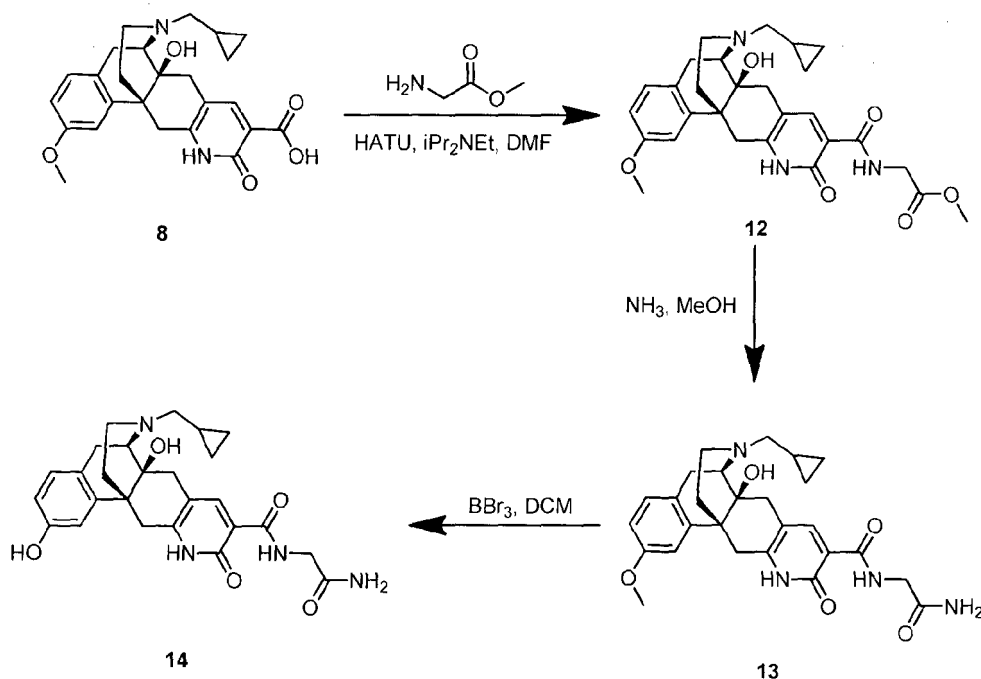
¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,66 (s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59-6,49 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 2H, solapamiento con pico de agua), 2,92 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,86-2,71 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H, solapamiento con pico de DMSO), 2,35-2,05 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,47 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 0,93-0,81 (m, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,22-0,09 (m, 2H).

LC/MS: m/z = 407 [M+H]⁺ (Calc.: 406).

20 Ejemplo 7

(6R,6aS,12aR)-N-(2-amino-2-oxoetil)-15-(ciclopropilmetil)-6a-hidroxi-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (13)

25 (6R,6aS,12aR)-N-(2-amino-2-oxoetil)-15-(ciclopropilmetil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (14)



30 (a) A una mezcla del compuesto 8 (0,250 g, 0,57 mmol, 1 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadieron clorhidrato de glicina metil éster (0,077 g, 0,61 mmol, 1,1 equiv.), iPr₂NEt (0,22 ml, 1,26 mmol, 2,2 equiv.) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU; Sigma-Aldrich) (0,244 g, 0,64 mmol, 1,1 equiv.). Después de 5 horas, se añadió más cantidad de clorhidrato de glicina metil éster (0,080 g, 0,64 mmol, 1,1 equiv.), iPr₂NEt (0,11 ml, 0,63 mmol, 1,1 equiv.) y HATU (0,250 g, 0,66 mmol, 1,2 equiv.). Después de agitar durante una noche, se añadió más cantidad de clorhidrato de glicina metil éster (0,079 g, 0,63 mmol, 1,1 equiv.), iPr₂NEt (0,11 ml, 0,63 mmol, 1,1 equiv.) y HATU (0,244 g, 0,64 mmol, 1,1 equiv.). Después de 4 horas más, se añadió más cantidad de clorhidrato de glicina metil éster (0,077 g, 0,61 mmol, 1,1 equiv.), iPr₂NEt (0,11 ml, 0,63 mmol, 1,1 equiv.) y HATU (0,249 g, 0,65 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante una noche, la reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de DCM y se lavó dos veces con 25 ml de agua y después una vez con 10 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a

cromatografía sobre gel de sílice con acetona al 0-100 % en hexanos y después (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-25 % en DCM. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar el compuesto 12 en forma de un sólido de color castaño (0,172 g, 0,34 mmol, rendimiento del 59 %). LC/MS: m/z = 508 [M+H]⁺ (Calc.: 507).

- 5 (b) Una mezcla del compuesto 12 (0,172 g, 0,34 mmol, 1 equiv.) en NH₃ 7 M en MeOH (5 ml, 35 mmol, 103 equiv.) se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se retiró por filtración y se aclaró una vez con ~1 ml de MeOH. El filtrado se evaporó parcialmente y formó otro lote de sólido. Éste también se retiró por filtración y se aclaró con MeOH. Por último, el filtrado se evaporó para dar un tercer lote de sólido que también se retiró por filtración y se aclaró con MeOH. Los tres lotes de sólido se combinaron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título 13 en forma de un polvo de color castaño claro (0,116 g, 0,236 mmol, rendimiento del 70 %).

15 ¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,28 (s, 1H), 9,91 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,85 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,62-2,49 (m, 2H, solapamiento con pico de DMSO), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,12-1,93 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 1H), 0,93-0,80 (m, 1H), 0,54-0,42 (m, 2H), 0,17-0,06 (m, 2H).

LC/MS: m/z = 493 [M+H]⁺ (Calc.: 492).

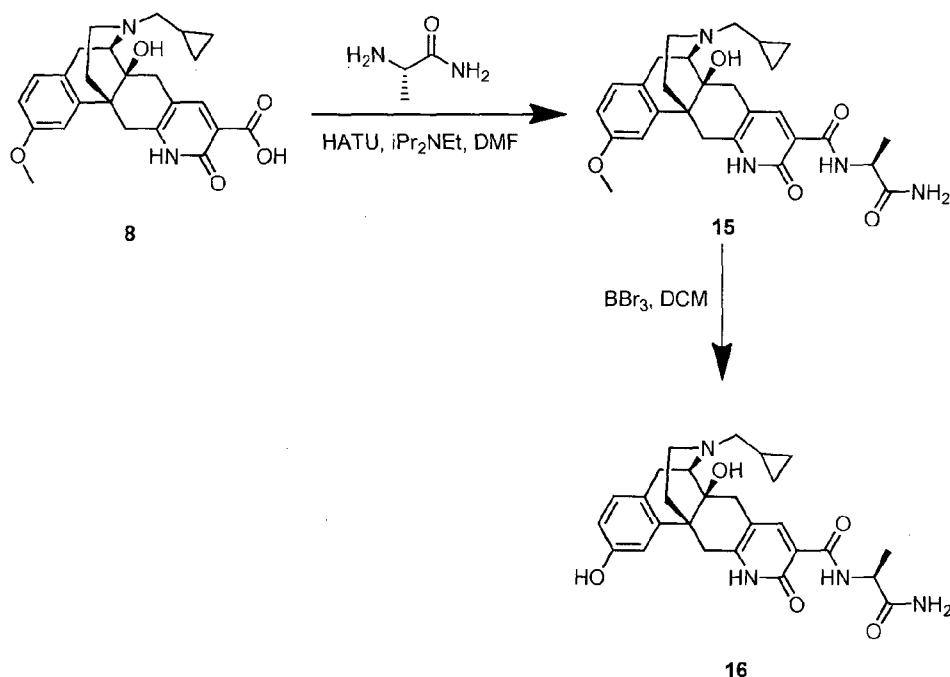
- 20 (c) Una mezcla del compuesto 13 (0,088 g, 0,18 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente y se enfrió en un baño de hielo-sal. Se añadió BBr₃ puro (0,07 ml, 0,73 mmol, 4 equiv.). Después de 1 hora, el baño de hielo se retiró. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de BBr₃ puro (0,05 ml, 0,52 mmol, 3 equiv.) y la reacción se agitó de nuevo durante una noche. La reacción se interrumpió en una mezcla de ~1 ml de NH₄OH concentrado en 15 ml de MeOH y después se concentró al vacío. Se añadió MeOH fresco y la mezcla se concentró de nuevo al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 0-60 % en agua (ambos TFA al +0,1 %). Las fracciones de producto se congelaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título 14 en forma de una sal TFA (un polvo de color blanco) (0,037 g, 0,062 mmol, rendimiento del 35 %).

30 ¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,46 (s, 1H), 9,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,05-8,94 (m, 1H), 7,89 (s, 11H), 7,41 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,96 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41-3,20 (m, 4H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,71-2,53 (m, 3H), 2,29 (dt, J = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,14-1,02 (m, 1H), 0,75-0,66 (m, 1H), 0,66-0,57 (m, 1H), 0,51-0,36 (m, 2H).

35 LC/MS: m/z = 479 [M+H]⁺ (Calc.: 478).

Ejemplo 8

- 40 (6R,6aS,12aR)-N-((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)-15-(ciclopropil-metil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (16)



(a) A una mezcla del compuesto 8 (0,119 g, 0,273 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de L-alanina (0,071 g, 0,570 mmol, 2 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,15 ml, 0,86 mmol, 3,2 equiv.) y HATU (0,215 g, 0,565 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante una noche, la reacción se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con (NH_4OH al 10 % en MeOH) al 0-50 % en DCM. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar el compuesto 15 en forma de un polvo de color castaño-naranja (0,099 g, 0,195 mmol, rendimiento del 72 %). LC/MS: $m/z = 507$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 506).

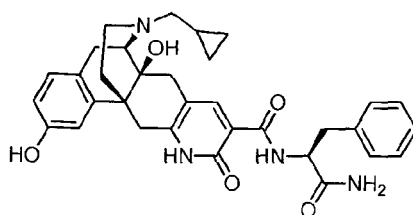
(b) A una mezcla del compuesto 15 (0,099 g, 0,195 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se le añadió BBr_3 1 M en DCM (0,60 ml, 0,60 mmol, 3 equiv.). Después de 6 horas, se añadió más cantidad de BBr_3 1 M en DCM (0,60 ml, 0,60 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 3 ml de NH_4OH 2,5 M en MeOH. Las sales sólidas se retiraron por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo. El residuo se sometió a cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 0-40 % en agua (ambos TFA al +0,1 %). Las fracciones de producto se congelaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de una sal TFA en forma de un polvo de color crema (0,068 g, 0,11 mmol, rendimiento del 57 %).

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12,43 (s, 1H), 9,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,04-8,94 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,39 (p, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,41-3,20 (m, 4H, solapamiento con pico de agua), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,71-2,53 (m, 3H), 2,28 (dt, $J = 13,4, 4,2$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,14-1,02 (m, 1H), 0,75-0,66 (m, 1H), 0,66-0,57 (m, 1H), 0,51-0,36 (m, 2H).

LC/MS: $m/z = 493$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 492).

Ejemplo 9

(6R,6aS,12aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-15-(ciclopropilmetil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (17)



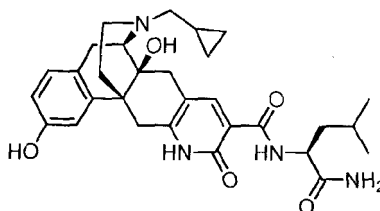
El compuesto 17 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8 para preparar el compuesto 16 usando L-fenilalanamida en lugar de clorhidrato de L-alaninamida. La purificación por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 0-40 % en agua (ambos TFA al +0,1 %) dio el compuesto del título 17 en forma de una sal TFA (un polvo de color crema).

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,43 (s, 1H), 10,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,03-8,94 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,14 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 3,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,40-3,18 (m, 4H, solapamiento con pico de agua), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 3H), 2,66-2,53 (m, 3H), 2,28 (dt, J = 13,4, 4,6 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,14-1,02 (m, 1H), 0,75-0,66 (m, 1H), 0,66-0,57 (m, 1H), 0,51-0,36 (m, 2H).

LC/MS: m/z = 569 [M+H] $^+$ (Calc.: 568).

15 Ejemplo 10

(6R,6aS,12aR)-N-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentano-2-il)-15-(ciclopropilmetil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (18)



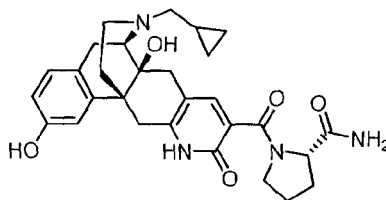
El compuesto 18 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8 para preparar el compuesto 16 usando clorhidrato de L-leucinamida en lugar de clorhidrato de L-alaninamida. La purificación por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 0-40 % en agua (ambos TFA al +0,1 %) dio el compuesto del título 18 en forma de una sal TFA (en forma de un polvo de color crema).

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,42 (s, 1H), 9,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,04-8,94 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,64 (dd, J 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 3,96 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,41-3,21 (m, 4H, solapamiento con pico de agua), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,71-2,53 (m, 3H), 2,28 (dt, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 1,62-1,40 (n, 4H), 1,14-1,03 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,75-0,66 (m, 1H), 0,66-0,58 (nm, 1H), 0,51-0,36 (m, 2H).

LC/MS: m/z = 535 [M+H] $^+$ (Calc.: 534).

35 Ejemplo 11

(S)-1-((6R,6aS,12aR)-15-(ciclopropilmetil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida (19)



El compuesto 19 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8 para preparar el compuesto 16 usando L-prolinamida en lugar de clorhidrato de L-alaninamida. La purificación por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 0-40 % en agua (ambos TFA al +0,1 %) dio el compuesto del título 19 en forma de una sal TFA (un polvo de color crema).

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): Existe como una relación ~4:1 de confómeros 12,09 (s, 0,8H), 11,91 (s, 0,2H), 9,40 (s, 1H), 9,04-8,92 (m, 1H), 7,42 (s, 0,8H), 7,33 (s, 0,2H), 7,19 (s, 0,8H), 7,10-6,94 (m, 2H), 6,76 (s, 0,2H), 6,68-6,56 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,43-4,37 (m, 0,2H), 4,32-4,24 (m, 0,8H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,47-3,09 (m, 6H, solapamiento con pico de agua), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,69-2,48 (m, 3H, solapamiento con pico de

DMSO), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,96-1,69 (m, 3H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,75-0,66 (m, 1H), 0,66-0,55 (m, 1H), 0,50-0,34 (m, 2H).

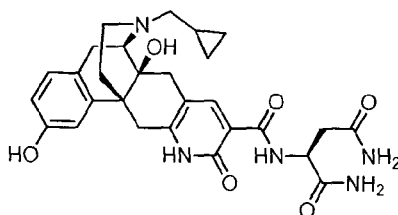
LC/MS: $m/z = 519 [M+H]^+$ (Calc.: 518).

5

Ejemplo 12

(S)-2-((6R,6aS,12aR)-15-(ciclopropilmetil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamido)succinamida (20)

10



El compuesto 20 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8 para preparar el compuesto 16 usando clorhidrato de L-asparaginamida en lugar de clorhidrato de L-alaninamida. La purificación por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 0-40 % en agua (ambos TFA al +0,1 %) dio el compuesto del título 20 en forma de una sal TFA (un polvo de color crema).

15

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,40 (s, 1H), 9,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,04-8,93 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,64 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 3,96 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,42-3,20 (m, 4H, solapamiento con pico de agua), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,71-2,53 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 2H, solapamiento con pico de DMSO), 2,28 (dt, $J = 13,4, 4,6$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,14-1,02 (m, 1H), 0,75-0,66 (m, 1H), 0,66-0,57 (m, 1H), 0,51-0,36 (m, 2H).

20

LC/MS: $m/z = 536 [M+H]^+$ (Calc.: 535).

25

Ejemplo 13

(6R,6aR,12aS)-N-(2-amino-2-oxoetil)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (21)

30

(6R,6aR,12aS)-N-((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (22)

35

(6R,6aR,12aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)-nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (23)

40

(6R,6aR,12aS)-N-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)-nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (24)

(S)-1-((6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida (25)

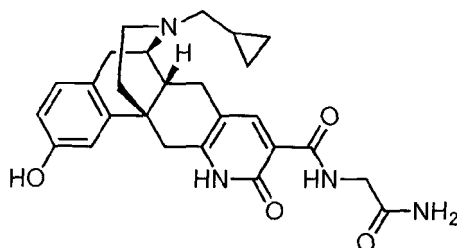
45

(S)-2-(6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamido)succinamida (26)

Los compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para preparar el compuesto 16 partiendo del compuesto 10 preparado en el Ejemplo 6 en lugar del compuesto 8.

(a) Compuesto 21:

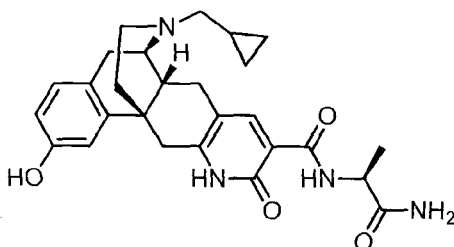
50



21

Sal TFA: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): Existe como una relación ~3:1 de diastereómeros de sal 12,41 (s, 0,75H), 12,37 (s, 0,25H), 9,2-9,85 (m, 1H), 9,61 (s, 0,75H), 9,50 (s, 0,25H), 9,40-9,32 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,66-6,58 (m, 2H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,47-3,22 (m, 4H), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,96-2,51 (m, 4H), 2,24-1,94 (m, 2H), 1,75 (d, J = 13,8 Hz, 0,75H), 1,53 (d, J = 13,8 Hz, 0,25H), 1,16-1,02 (m, 1H), 0,72-0,62 (m, 2H), 0,45-0,34 (m, 2H). LC/MS: m/z = 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 462).

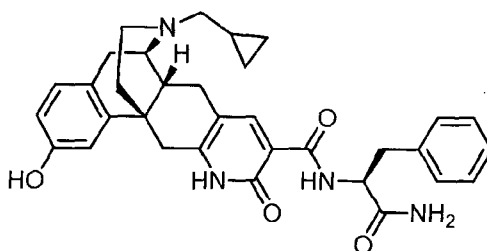
(b) Compuesto 22:



22

Sal TFA: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) Existe como una relación ~3:1 de diastereómeros de sal 12,38 (s, 0,75H), 12,35 (s, 0,25H), 9,99-9,94 (m, 1H), 9,66 (s, 0,75H), 9,55 (s, 0,25H), 9,36 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,66-6,57 (m, 2H), 4,38 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,47-3,22 (m, 4H), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,95-2,52 (m, 4H), 2,24-1,95 (m, 2H), 1,74 (d, J = 13,4 Hz, 0,75H), 1,53 (d, J = 14,3 Hz, 0,25H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16-1,02 (m, 1H), 0,72-0,61 (m, 2H), 0,44-0,34 (m, 2H). LC/MS: m/z = 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 476).

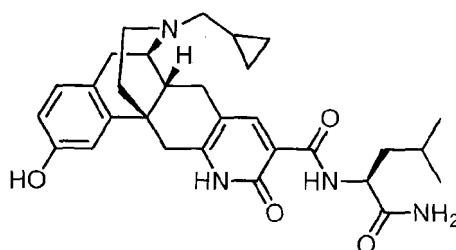
(c) Compuesto 23:



23

Sal TFA: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): Existe como una relación ~3:1 de diastereómeros de sal 12,37 (s, 0,75H), 12,34 (s, 0,25H), 10,02-9,95 (m, 1H), 9,60 (s, 0,75H), 9,50 (s, 0,25H), 9,35 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26-7,14 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 3,46-3,21 (m, 4H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,93-2,47 (m, 5H), 2,21-1,94 (m, 2H), 1,74 (d, J = 14,3 Hz, 0,75H), 1,52 (d, J = 14,0 Hz, 0,25H), 1,15-1,01 (m, 1H), 0,71-0,61 (m, 2H), 0,43-0,33 (m, 2H). LC/MS: m/z = 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 552).

(d) Compuesto 24:

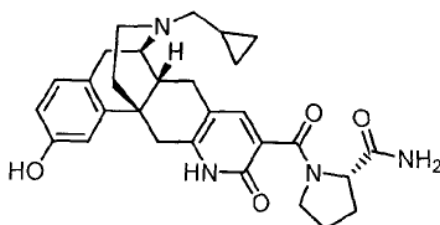


24

Sal TFA: $^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): Existe como una relación ~3:1 de diastereómeros de sal 12,40-12,30 (m, 1H), 9,93-9,84 (m, 1H), 9,56 (s, 0,75H), 9,47 (s, 0,25H), 9,35 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,66-6,57 (m, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 1H), 3,48-3,21 (m, 4H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,95-2,42 (m, 4H), 2,25-1,93 (m, 2H), 1,75 (d, $J = 12,7$ Hz, 0,75H), 1,62-1,39 (m, 3,25H), 1,15-1,00 (m, 1H), 0,92-0,81 (m, 6H), 0,72-0,60 (m, 2H), 0,45-0,33 (m, 2H).

LC/MS, $m/z = 519$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 518).

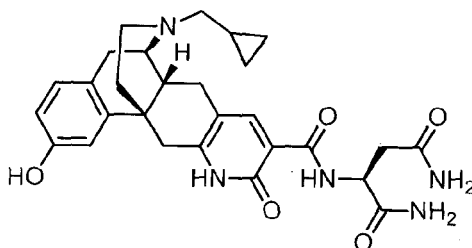
(e) Compuesto 25:



25

Sal TFA: $^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): Existe como una relación ~3:1 de diastereómeros de sal combinados con una relación ~3:1 de isómeros conformacionales 12,09-11,98 (m, 0,75H), 11,88-11,80 (m, 0,25H), 9,59 (s, 0,75H), 9,45 (s, 0,25H), 9,36 (s, 1H), 7,41 (s, 0,75H), 7,29 (s, 0,25H), 7,21-7,16 (m, 0,75H), 7,07 (s, 0,75H), 7,05-6,96 (m, 1,25H), 6,86 (s, 0,19H), 6,80 (s, 0,06H), 6,68-6,59 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 1H), 3,49-3,21 (m, 6H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,91-2,40 (m, 4H), 2,29-1,93 (m, 3H), 1,92-1,69 (m, 3,75H), 1,56-1,47 (m, 0,25H), 1,16-1,01 (m, 1H), 0,72-0,60 (m, 2H), 0,44-0,34 (m, 2H). LC/MS: $m/z = 503$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 502).

(f) Compuesto 26:

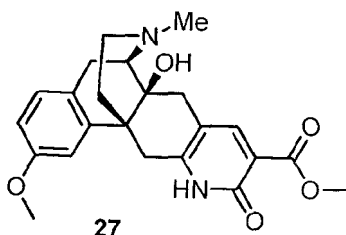


26

Sal TFA: $^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): Existe como una relación ~3:1 de diastereómeros de sal 12,35 (s, 0,75H), 12,32 (s, 0,25H), 9,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 9,59 (s, 0,75H), 9,48 (s, 0,25H), 9,36 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,66-6,57 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,47-3,22 (m, 4H), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,95-2,43 (m, 6H), 2,24-1,94 (m, 2H), 1,75 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,75H), 1,52 (d, $J = 14,0$ Hz, 0,25H), 1,16-1,02 (m, 1H), 0,72-0,61 (m, 2H), 0,44-0,33 (m, 2H). LC/MS: $m/z = 520$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 519).

Ejemplo 14

15-(metil)-6a-hidroxi-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxilato de (6R,6aS,12aR)-metilo (27)



El compuesto 27 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de (4bR,8aS,9R)-11-metil-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (CAS#3442-60-2) en lugar de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclopropilmetil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (compuesto 1). La purificación sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-25 % en DCM y después la trituración con MeOH dieron el compuesto del título 27 en forma de un polvo de color rosa pálido.

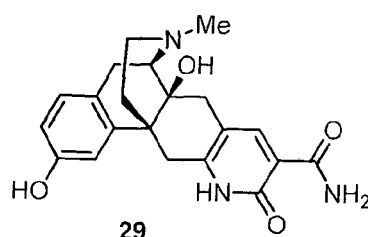
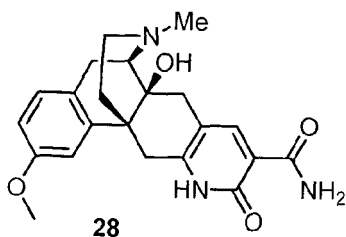
¹H RMN δ_H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 11,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 6H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 3H), 2,46 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,37-2,30 (m, 5H), 2,07 (dt, J = 12,7, 4,6 Hz, 1H), 1,99 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 12,3 Hz, 1H). LC/MS: m/z = 411,2 [M+H]⁺ (Calc.: 410,5).

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

Ejemplo 15

(6R,6aS,12aR)-15-(metil)-6a-hidroxi-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (28)

(6R,6aS,12aR)-15-(metil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (29)



Los compuestos 28 y 29 se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 3.

(a) El compuesto 28 se preparó a partir del compuesto 27 (preparado en el Ejemplo 14) en lugar del compuesto 2. La refrigeración de la mezcla de reacción y la filtración seguido de aclarado con MeOH dieron el compuesto del título 28 en forma de un polvo blanquecino.

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,22 (s, 1H), 9,03 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 3H), 2,54-2,48 (m, 1H, DMSO solapamiento), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (dt, J = 12,7, 4,8 Hz, 1H), 1,99 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 12,3 Hz, 1H). LC/MS: m/z = 396,2 [M+H]⁺ (Calc.: 395,5).

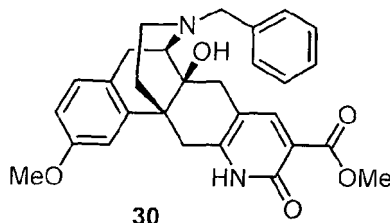
(b) El compuesto 29 se preparó a partir del compuesto 28 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para preparar el compuesto 5. La purificación sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-50 % en DCM, y después la trituración con MeOH dieron el compuesto del título 29 en forma de un polvo cristalino de color blanco.

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,30 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,04 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,54-6,50 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 3H), 2,55-2,50 (m, 1H, DMSO solapamiento), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,11 (d, J = 11,7 Hz, 1H).

LC/MS: $m/z = 382,2 [M+H]^+$ (Calc.: 381,4).

Ejemplo 16

5 15-bencil-6a-hidroxi-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxilato de (6R,6aS,12aR)-metilo (30)



10 El compuesto 30 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de (4bR,8aS,9R)-11-bencil-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona en lugar de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclopropil-metil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)-fenantren-6(7H)-ona (compuesto 1). La purificación sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-11 % en DCM
15 seguido de trituración con MeOH dieron el compuesto del título 30 en forma de un polvo de color melocotón-castaño.

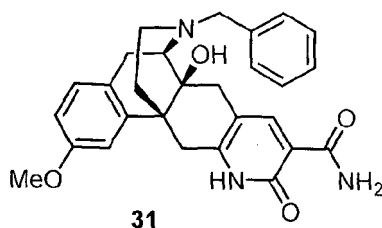
¹H RMN δ_H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 11,92 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,72-3,59 (m, 8H), 3,24 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,93-2,82 (m, 3H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H),
20 2,12-2,00 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 1H)).

LC/MS: $m/z = 487 [M+H]^+$ (Calc.: 486).

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

Ejemplo 17

30 (6R,6aS,12aR)-15-bencil-6a-hidroxi-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (31)



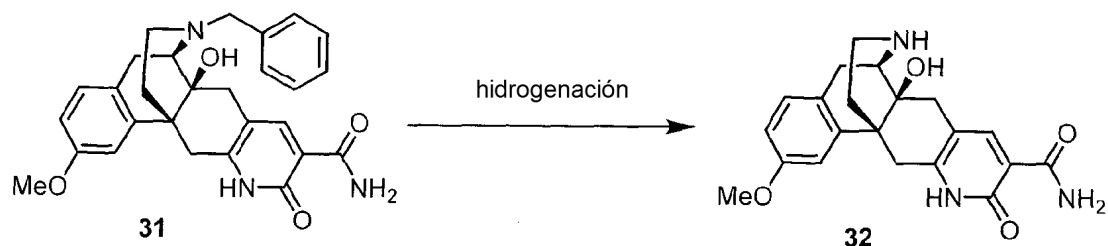
35 El compuesto 31 se preparó de una manera similar a la descrita para preparar el compuesto 4 en el Ejemplo 3 partiendo del compuesto 30 en lugar del compuesto 2. La trituración con MeOH dio el compuesto del título 31 en forma de un polvo de color crema.

¹H RMN δ_H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12,22 (s, 1H), 9,02 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,67 (s, J = 1H), 3,72-3,60 (m, 5H), 3,29-3,15 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 3H), 2,51-2,45 (m, 1H, solapamiento parcial con DMSO), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,22-1,11 (m, 1H).

45 LC/MS, $m/z = 472 [M+H]^+$ (Calc.: 471).

Ejemplo 18

(6R,6aS,12aR)-6a-hidroxi-2-metoxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (32)



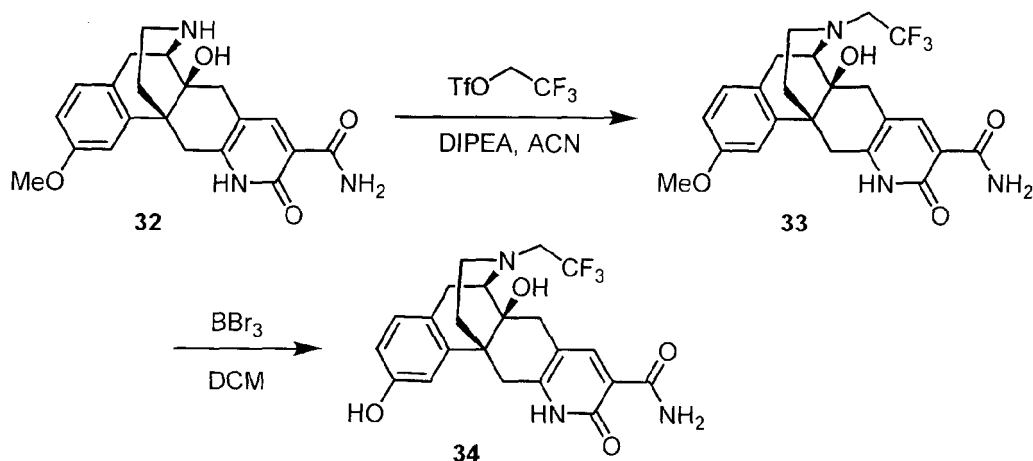
Una mezcla del compuesto 31 (4,553 g, 9,66 mmol, 1 equiv.) en AcOH (50 ml) se hidrogenó sobre catalizador de Pearlman (0,473 g) a 50 psi durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró, se trató con NH_4OH conc. (10 ml), MeOH (25 ml) y DCM (25 ml) y después se concentró. La purificación sobre gel de sílice con (NH_4OH al 10 % en MeOH) al 0-29 % en DCM seguido de trituración con MeOH dio el compuesto del título 32 en forma de un polvo de color blanco (3,061 g, 8,03 mmol, rendimiento del 83 %).

^1H RMN δ_{H} (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,03 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 1H, solapamiento parcial con agua), 3,12 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,59-2,49 (m, 1H, solapamiento parcial con DMSO), 2,47-2,32 (m, 3H), 1,99 (dt, $J = 12,5, 5,1$ Hz, 1H), 1,00 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H).

LC/MS, $m/z = 382$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 381).

Ejemplo 19

(6R,6aS,12aR)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-15-(2,2,2-trifluoroetil)-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (34)



(a) A una suspensión del compuesto 32 (0,272 g, 0,713 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió DIPEA (0,55 ml, 3,16 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (0,51 ml, 3,54 mmol) (Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 h, se enfrió a TA y el sólido se retiró por filtración para dar el compuesto 33 en forma de un polvo de color crema. LC/MS, $m/z = 464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 463).

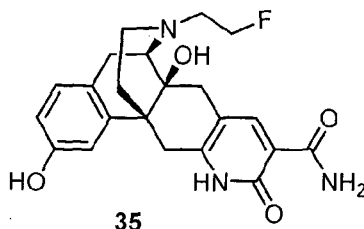
(b) A una suspensión del compuesto 33 (0,224 g, 0,483 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BBr_3 1 M en DCM (1,94 ml, 1,94 mmol). Después de agitar a TA durante 5 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH_3 5 M en MeOH (1,75 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice con (NH_4OH al 10 % en MeOH) al 0-25 % en DCM seguido de trituración con MeOH para dar el compuesto del título 34 en forma de un polvo de color blanco.

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12,30 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 1H, solapamiento con agua), 3,14-2,94 (m, 4H), 2,86 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 2,59-2,47 (m, 2H, solapamiento con DMSO), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,13 (dt, $J = 12,8, 5,1$ Hz, 1H), 1,08 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H).

LC/MS, $m/z = 450 [M+H]^+$ (Calc.: 449).

Ejemplo 20

- 5 (6R,6aS,12aR)-15-(2-fluoroetil)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (35)

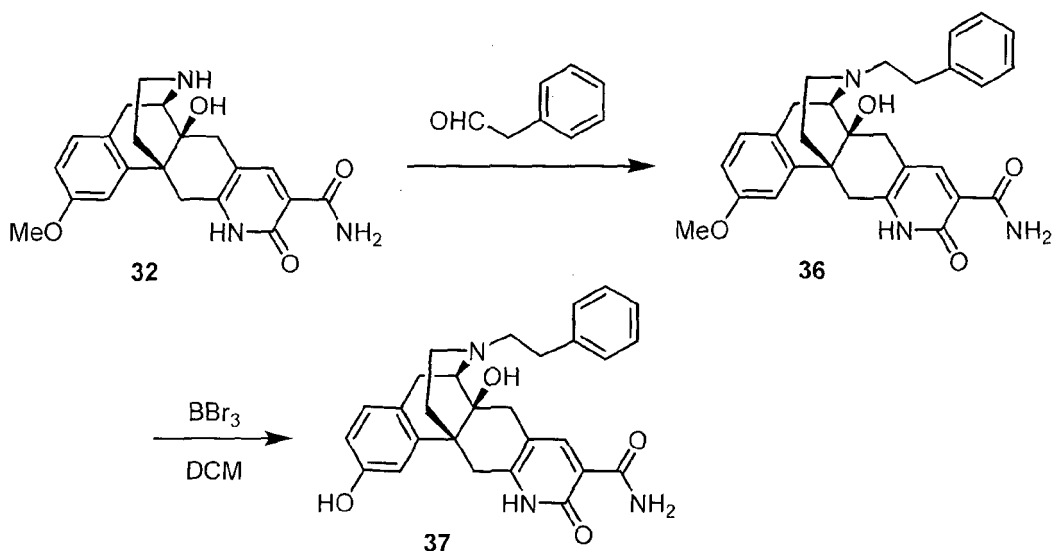


- 10 El compuesto 35 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 a partir del compuesto 32 usando 1-bromo-2-fluoroetano en lugar de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil. La purificación sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-25 % en DCM seguido de trituración con MeOH dio el compuesto del título 35 en forma de un polvo de color crema.
- 15 ¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,31 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,04 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56-6,50 (m, 2H), 4,62 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,93-2,65 (m, 4H), 2,56-2,47 (m, 2H, solapamiento con DMSO), 2,37 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 12,5, 4,6 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

20 LC/MS, $m/z = 414 [M+H]^+$ (Calc.: 413).

Ejemplo 21

- 25 (6R,6aS,12aR)-2,6a-dihidroxi-10-oxo-15-fenil-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (37)



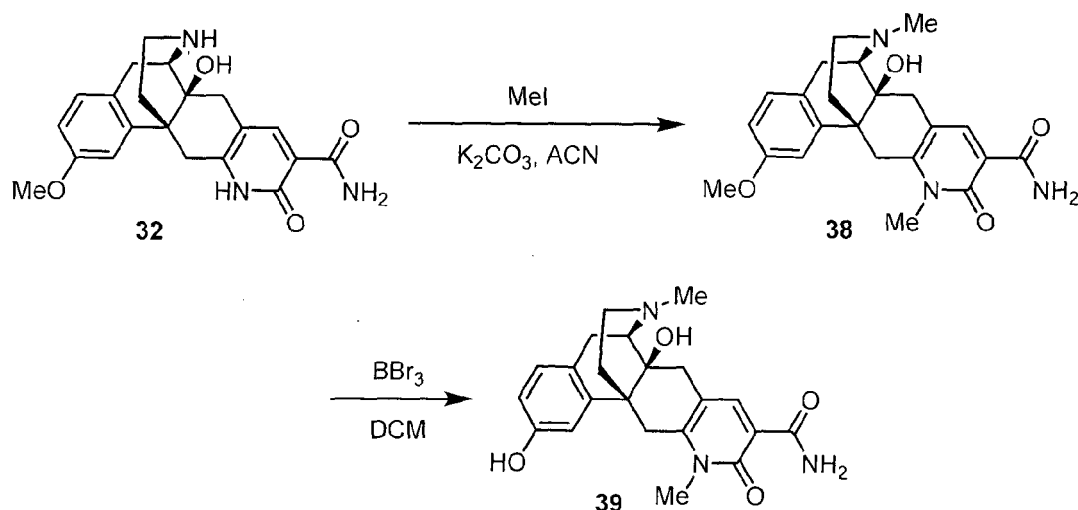
- 30 (a) A una suspensión del compuesto 32 (0,272 g, 0,713 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió fenil acetaldehído (0,11 ml, 0,940 mmol) seguido de NaBH(OAc)₃ (0,234 g, 1,104 mmol). Después de agitar a TA durante 22 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂CO₃ ac. 2 M (2 ml). La mezcla se concentró y se suspendió en agua. El sólido resultante se filtró para dar el compuesto 36 en forma de un polvo de color crema. LC/MS, $m/z = 486 [M+H]^+$ (Calc.: 485).
- 35 (b) A una suspensión del compuesto 36 (0,340 g, 0,700 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BBr₃ 1 M en DCM (2,80 ml, 2,80 mmol). Después de agitar a TA durante 5 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₃ 5 M en MeOH (2,50 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-20 % en DCM seguido de trituración con MeOH para dar el compuesto del título 37 en forma de un polvo blanquecino.

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,29 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,08 (t, $J = 17,8$ Hz, 2H), 2,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,92-2,73 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,57 (dd, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2,33 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,96 (dt, $J = 12,5, 4,6$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H).

LC/MS, $m/z = 472$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 471).

10 Ejemplo 22

(6R,6aS,12aR)-2,6a-dihidroxi-11,15-dimetil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (39)



(a) A una suspensión del compuesto 32 (0,763 g, 2,00 mmol) en ACN (20 ml) en un tubo a presión se le añadieron gota a gota K_2CO_3 (0,834 g, 6,03 mmol) y yoduro de metilo (0,25 ml, 4,02 mmol) en ACN (5 ml) durante 3 min. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 65°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice con (NH_4OH al 10 % en MeOH) al 0-25 % en DCM seguido de sonicación con MeOH caliente. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa (C18, TFA al 0-60 % al 0,1 % en agua/TFA al 0,1 % en ACN) para dar el compuesto 38 en forma de la sal TFA en forma de un polvo de color crema. LC/MS, $m/z = 410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 409).

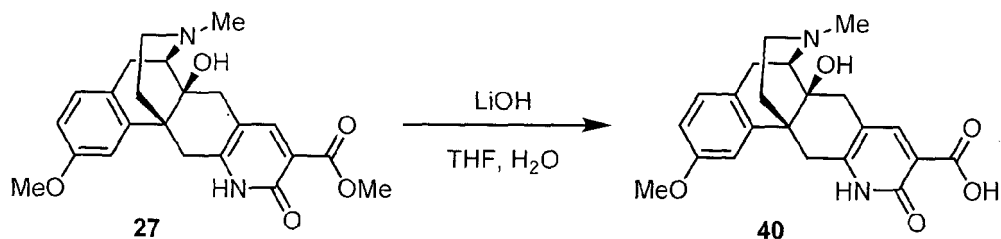
(b) A una solución del compuesto 38 (0,072 g, 0,138 mmol, sal TFA) en DCM (5 ml) se le añadió BBr_3 1 M en DCM (0,55 ml, 0,55 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, se añadió más cantidad de BBr_3 1 M en DCM (0,14 ml, 0,14 mmol). Después de agitar a TA durante 3 h más, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH_3 5 M en MeOH (0,75 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice con (NH_4OH al 10 % en MeOH) al 0-20 % en DCM seguido de trituración con MeOH para dar el compuesto del título 39 en forma de un polvo de color crema.

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 9,10 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 2,91 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,62 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 2,43-2,34 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 1H).

LC/MS, $m/z = 396$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 395).

40 Ejemplo 23

Ácido (6R,6aS,12aR)-6a-hidroxi-2-metoxi-15-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxílico (40)



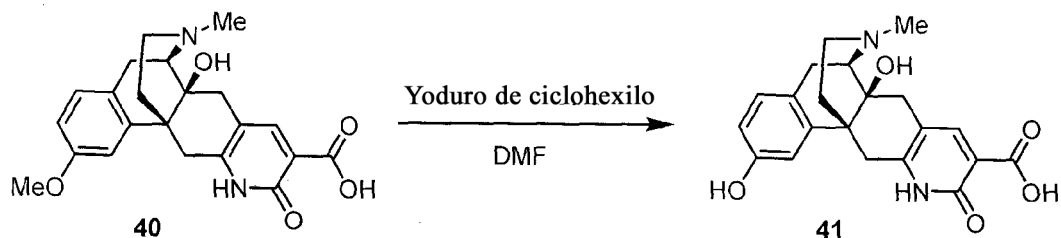
A una suspensión del compuesto 27 (preparado en el Ejemplo 14) (4,859 g, 11,84 mmol) en THF (50 ml) y agua (10 ml) se le añadió LiOH.H₂O (0,839 g, 20,00 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 días y después a 60 °C durante un día más. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadieron agua (50 ml) y HCl 1 N (20 ml). La solución se filtró a través de un filtro de vidrio y el filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-50 % en DCM seguido de trituración con ACN para dar el compuesto del título 40 en forma de un polvo de color castaño claro.

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 15,20 (s a, 1H), 12,23 (s muy a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,32-3,16 (m, 2H, solapamiento con agua), 3,09 (s a, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 3H, solapamiento con DMSO), 2,47 (s, 3H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 1H).

LC/MS: m/z = 397 [M+H]⁺ (Calc.: 396).

Ejemplo 24

Ácido (6R,6aS,12aR)-2,6a-dihidroxi-15-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxílico (41)



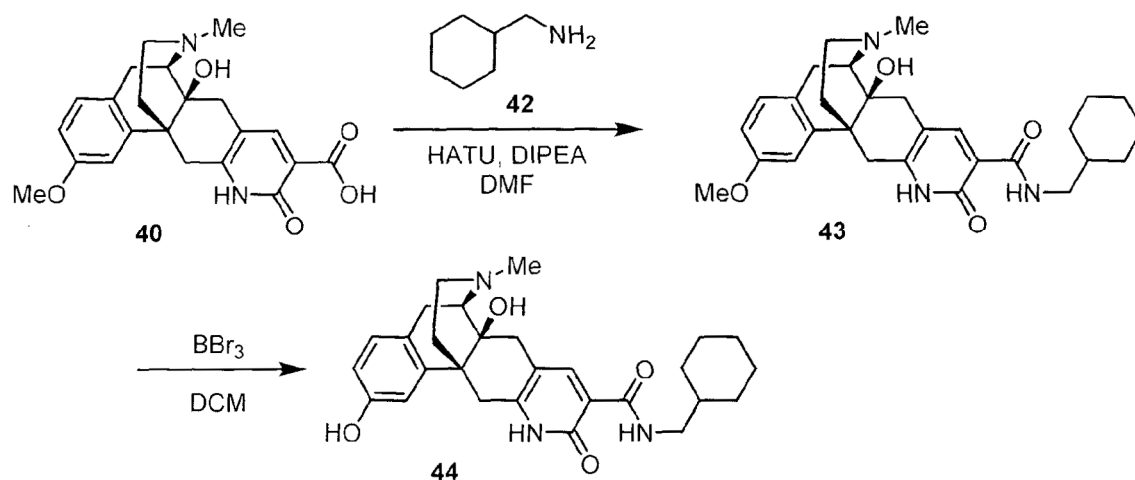
A una suspensión del compuesto 40 (0,397 g, 1,00 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió yoduro de ciclohexilo (1,30 ml, 10,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h y después se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y Na₂CO₃ ac. 2 M (2,5 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-69 % en DCM seguido de trituración con MeOH para dar el compuesto del título 41 en forma de un polvo de color crema (0,208 g, 0,544 mmol, rendimiento del 54 %).

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 15,38 (s a, 1H), 12,38 (s muy a, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,58-6,51 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,03 (s a, 1H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,63 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,56-2,46 (m, 2H, solapamiento con DMSO), 2,45 (s, 3H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,27-1,15 (m, 2H).

LC/MS: m/z = 383,1 [M+H]⁺ (Calc.: 382,4).

Ejemplo 25

(6R,6aS,12aR)-N-(ciclohexilmetil)-2,6a-dihidroxi-5-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (44)



(a) A una suspensión del compuesto 40 (0,252 g, 0,636 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron DIPEA (0,165 ml, 0,95 mmol) y el compuesto 42 (0,099 ml, 0,76 mmol). Se añadió HATU (0,293 g, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 19 h. Se añadió más cantidad del compuesto 42 (0,149 ml, 1,15 mmol), DIPEA (0,165 ml, 0,95 mmol) y HATU (0,435 g, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días más. La mezcla de reacción se concentró, se añadió ACN (10 ml) y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se purificó sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-25 % en DCM para dar el compuesto 43 en forma de un sólido de color castaño (0,247 g, 0,503 mmol, rendimiento del 79 %). LC/MS: m/z = 492 [M+H]⁺ ((Calc.: 491,3).

(b) A una solución del compuesto 43 (0,244 g, 0,497 mmol) en DCM (10 ml) a TA se le añadió BBr₃ 1 M en DCM (2,00 ml, 2,00 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₃ 5 M en MeOH (2,0 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-25 % en DCM seguido de trituración con MeOH y secado al vacío para dar para dar el compuesto del título 44 en forma de un polvo de color crema (0,153 g, 0,320 mmol, rendimiento del 65 %).

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,32 (s a, 1H), 9,78 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55-6,49 (m, 2H), 4,63 (s a, 1H), 3,18-3,02 (m, 4H), 2,89-2,74 (m, 3H), 2,57-2,50 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2,41-2,28 (m, 5H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 5H), 1,48-1,35 (m, 1H), 1,24-1,03 (m, 4H), 0,97-0,83 (m, 2H).

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

Ejemplo 26

(6R,6aS,12aR)-N-bencil-2,6a-dihidroxi-15-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (45)

(6R,6aS,12aR)-2,6a-dihidroxi-N,N,15-trimetil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (46)

(6R,6aS,12aR)-2,6a-dihidroxi-15-metil-9-(morfolin-4-carbonil)-6a,7,11,12-tetrahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-10(6H)-ona (47)

(6R,6aS,12aR)-2,6a-dihidroxi-15-metil-9-(pirrolidin-1-carbonil)-6a,7,11,12-tetrahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-10(6H)-ona (48)

(6R,6aS,12aR)-2,6a-dihidroxi-N-isopentil-15-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (49)

(6R,6aS,12R)-N-((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)-2,6a-dihidroxi-15-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (50)

(6R,6aS,12R)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2,6a-dihidroxi-15-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (51)

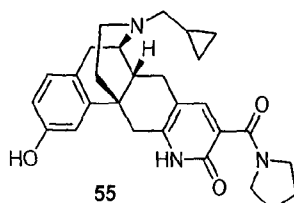
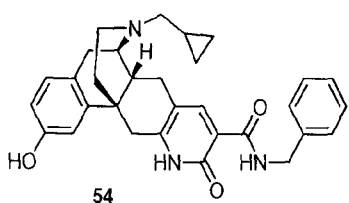
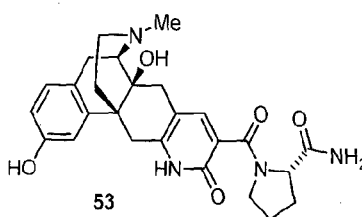
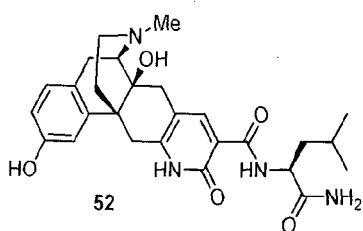
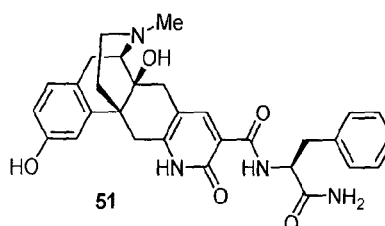
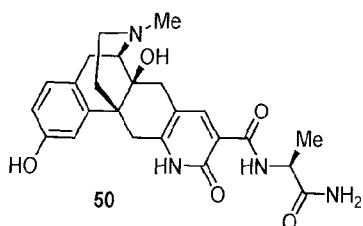
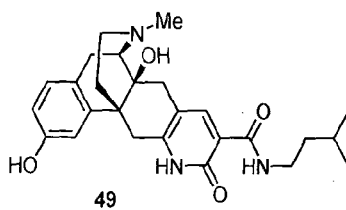
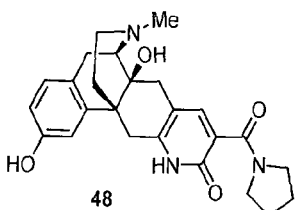
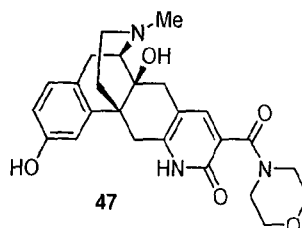
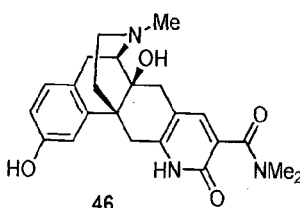
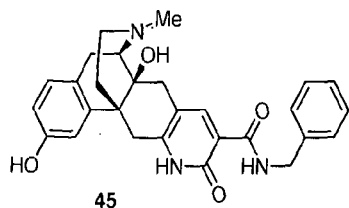
(6R,6a,12R)-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-2,6a-dihidroxi-15-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (52)

(S)-1-((6R,6aS,12R)-2,6a-dihidroxi-15-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida (53)

5 (6R,6aS,12R)-N-bencil-15-(ciclopropilmetil)-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (54)

(6R,6aS,12R)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-9-(pirrolidin-1-carbonil)-6,6a,7,12-tetrahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-10(11H)-ona (55)

10



Los compuestos del título se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 25:

15 (a) Compuesto 45 (sal TFA): $^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 12,49 (s, 1H), 10,08 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 9,39 (s a, 1H), 9,23 (s a, 11H), 7,96 (s, 1H), 7,35-7,19 (m, 5H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,57-4,41 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, solapamiento con agua), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,85 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,72-2,52 (m, 3H), 2,25 (td, $J = 13,8, 4,6$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H). LC/MS: $m/z = 472,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 471,6).

5 (b) Compuesto 46 (sal TFA): ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 11,87 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 9,21 (s a, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69-6,59 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H, solapamiento con agua), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 10H), 2,64-2,42 (m, 3H, solapamiento con DMSO), 2,24 (td, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 12,3 Hz, 1H). LC/MS: m/z = 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 409,5).

10 (c) Compuesto 47 (sal TFA): ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 11,90 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H), 9,21 (s a, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69-6,59 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H, solapamiento con agua), 3,60-3,45 (m, 6H, solapamiento con agua), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 4H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 4H), 2,65-2,43 (m, 3H, solapamiento con DMSO), 2,24 (td, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 12,8 Hz, 1H). LC/MS: m/z = 452,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 451,5).

15 (d) Compuesto 48 (sal TFA): ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 11,89 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68-6,60 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,42-3,29 (m, 3H), 3,29-3,09 (m, 4H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 4H), 2,64-2,42 (m, 3H), 2,24 (td, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H), 1,85-1,69 (m, 4H), 1,41 (d, J = 12,3 Hz, 1H). LC/MS: m/z = 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 435,5).

20 (e) Compuesto 49: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,32 (s a, 1H), 9,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56-6,49 (m, 2H), 4,63 (s a, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,89-2,74 (m, 3H), 2,58-2,50 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2,41-2,27 (m, 5H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 1H), 1,35 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 0,87 (dd, J = 6,6, 0,7 Hz, 6H). LC/MS: m/z = 452,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 451,6).

25 (f) Compuesto 50 (sal TFA): ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,40 (s, 1H), 9,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,39 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H, solapamiento con agua), 3,42-3,33 (m, 1H, solapamiento con agua), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 4H), 2,70-2,53 (m, 3H), 2,25 (td, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC/MS: m/z = 453,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 452,5).

30 (g) Compuesto 51 (sal TFA): ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,39 (s, 1H), 9,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,21 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27-7,12 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,63 (td, J = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H, solapamiento con agua), 3,41-3,32 (m, 1H, solapamiento con agua), 3,29-3,17 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 5H), 2,67-2,51 (m, 3H), 2,24 (td, J = 13,6, 4,7 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 12,5 Hz, 1H). LC/MS: m/z = 529,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 528,6).

35 (h) Compuesto 52 (sal TFA): ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,39 (s, 1H), 9,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,21 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,44 (td, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H, solapamiento con agua), 3,42-3,33 (m, 1H, solapamiento con agua), 3,31-3,18 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 4H), 2,70-2,53 (m, 3H), 2,25 (td, J = 13,5, 4,5 Hz, 1H), 1,63-1,38 (m, 4H), 0,93-0,82 (m, 6H). LC/MS: m/z = 495,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 494,6).

40 (i) Compuesto 53 (sal TFA): ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) El material existe como una relación ~80/20 de rotámeros: 12,05 (s, 0,8H), 11,87 (s, 0,2H), 9,38 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 7,41 (s a, 0,8H), 7,30 (s, 0,2H), 7,20 (s, 0,8H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 0,2H), 6,69-6,57 (m, 2H), 6,17-6,10 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 0,2H), 4,29 (dd, J = 8,7, 3,4 Hz, 0,8H), 3,69-3,59 (m, 1H, solapamiento con agua), 3,51-3,09 (m, 5H, solapamiento con agua), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 4H), 2,65-2,45 (m, 3H, solapamiento con DMSO), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,96-1,68 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 1H). LC/MS: m/z = 479,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 478,5).

45 (j) Compuesto 54: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,36 (s, 1H), 10,11 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35-7,18 (m, 5H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57-6,47 (m, 2H), 4,55-4,41 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 1H, solapamiento con agua), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 3H), 2,58-2,51 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,98 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,80 (td, J = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 0,88-0,75 (m, 1H), 0,51-0,40 (m, 2H), 0,16-0,03 (m, 2H). LC/MS: m/z = 496,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 495,6).

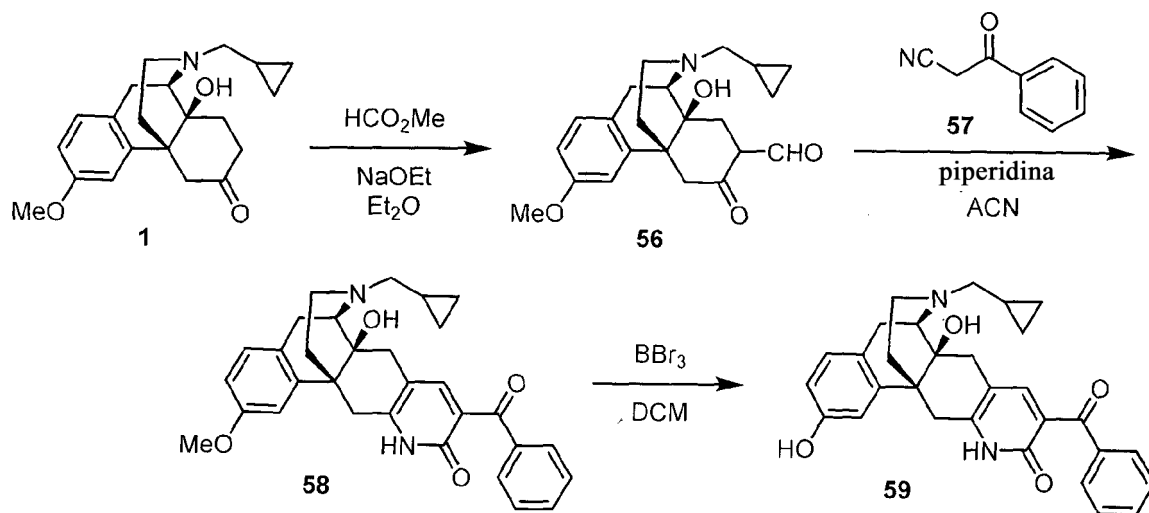
50 (k) Compuesto 55: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 11,76 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,37-3,16 (m, 6H), 2,84 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 5H), 1,36 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 0,86-0,74 (m, 1H), 0,50-0,39 (m, 2H), 0,15-0,02 (m, 2H). LC/MS: m/z = 460,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 459,6).

60

Ejemplo 27

(6R,6aS,12R)-9-benzoil-15-(ciclopropilmetil)-2,6a-dihidroxi-6,6a,7,12-tetrahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-10(1H)-ona (59)

65



5 (a) A una suspensión del compuesto 1 (10,021 g, 26,5 mmol) en Et₂O (100 ml) se le añadieron formiato de metilo (3,60 ml, 58,4 mmol) y NaOEt (7,946 g, 117 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄OH ac. conc. (100 ml). La mezcla se filtró para dar el compuesto 56 en forma de un polvo castaño. LC/MS, m/z = 370 [M+H]⁺ (Calc.: 369).

10 (b) A una suspensión del compuesto 56 (0,369 g, 1,00 mmol) en ACN (10 ml) en un tubo a presión se le añadieron el compuesto 57 (0,176 g, 1,212 mmol) y piperidina (0,099 ml, 1,002 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante 4 días y a TA durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-15 % en DCM para dar el compuesto 58 en forma de un polvo de color naranja. LC/MS, m/z = 497 [M+H]⁺ (Calc.: 496).

15 (c) A una suspensión del compuesto 58 (0,227 g, 0,457 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BBr₃ 1 M en DCM (1,83 ml, 1,83 mmol). Después de agitar a TA durante 2 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₃ 5 M en MeOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice con (NH₄OH al 10 % en MeOH) al 0-20 % en DCM seguido de trituración con MeOH para dar el compuesto del título 59 en forma de un polvo de color crema.

20 ¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11,99 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,03 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H, solapamiento con DMSO), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,93-0,81 (m, 1H), 0,53-0,43 (m, 2H), 0,17-0,07 (m, 2H).

25 LC/MS, m/z = 483 [M+H]⁺ (Calc.: 482).

Ejemplo 28

30 (6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-9-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-carbonil)-2-hidroxi-6,6a,7,12-tetrahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-10(11H)-ona (60)

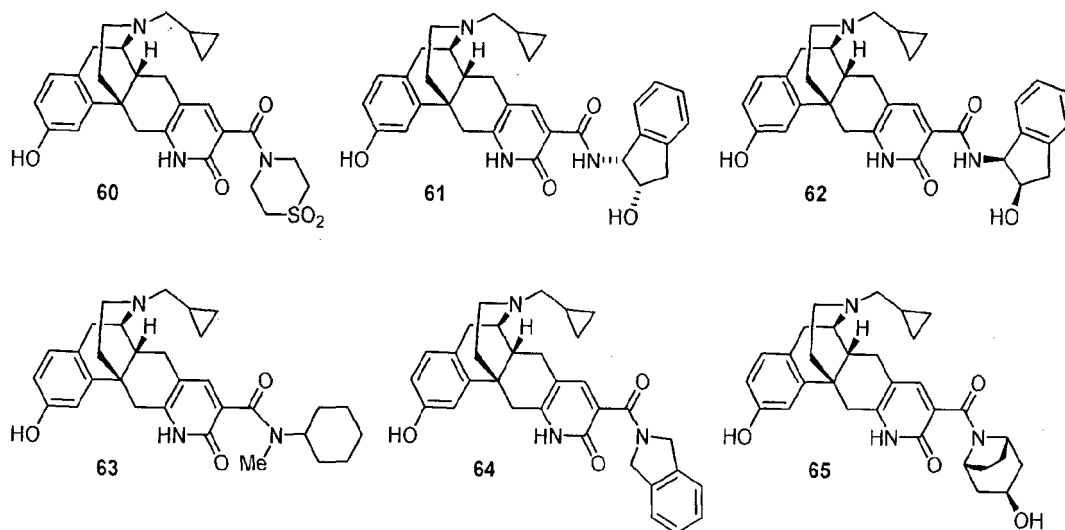
35 (6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-N-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (61)

(6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (62)

40 (6R,6aR,12aS)-N-ciclohexil-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-N-metil-10-oxo-6,6a,7,10,11,12-hexahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-9-carboxamida (63)

(6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-9-(isoindolin-2-carbonil)-6,6a,7,12-tetrahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-10(11H)-ona (64)

45 (6R,6aR,12aS)-15-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-9-((1R,R,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carbonil)-6,6a,7,12-tetrahidro-5H-6,12a-(epiminoetano)nafto[2,1-g]quinolin-10(11H)-ona (65)



Los compuestos del título se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 25:

- 5 (a) Compuesto 60: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 11,93 (s a, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,03-3,83 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,29-3,17 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,85 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,37 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 0,87-0,75 (m, 1H), 0,50-0,40 (m, 2H), 0,15-0,03 (m, 2H). LC/MS, m/z = 524,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 523,6).
- 10 Compuesto 61: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,27 (s a, 1H), 10,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58-6,48 (m, 2H), 5,35 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,44 (c, J = 4,5 Hz, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H, solapamiento con agua), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 16,2, 4,5 Hz, 1H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,75-2,52 (m, 4H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 3H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,39 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 0,89-0,75 (m, 1H), 0,54-0,40 (m, 2H), 0,18-0,02 (m, 2H). LC/MS, m/z = 538,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 537,7).
- 15 Compuesto 62: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 12,27 (s a, 1H), 10,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,27-7,07 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57-6,47 (m, 2H), 5,33 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,40 (c, J = 4,2 Hz, 1H), 3,38-3,28 (m, 1H, solapamiento con agua), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 16,2, 4,5 Hz, 1H), 2,91-2,53 (m, 6H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,82 (td, J = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 0,89-0,76 (m, 1H), 0,53-0,40 (m, 2H), 0,16-0,03 (m, 2H). LC/MS, m/z = 538,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 537,7).
- 20 Compuesto 63: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): Existe como una relación 1:1 de confómeros 11,78-11,62 (m, 1H), 9,09-9,02 (m, 1H), 7,00 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 6,54-6,46 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 0,5H), 3,28-3,09 (m, 2,5H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,77-2,54 (m, 6H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,70-1,19 (m, 8H), 1,17-0,87 (m, 2H), 0,87-0,73 (m, 1H), 0,50-0,39 (m, 2H), 0,15-0,01 (m, 2H). LC/MS, m/z = 502,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 501,7).
- 30 Compuesto 64: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 11,92 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,77-4,65 (m, 4H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,85 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,71-2,58 (m, 3H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,81 (td, J = 12,3, 4,4 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 0,87-0,75 (m, 1H), 0,51-0,40 (m, 2H), 0,14-0,03 (m, 2H). LC/MS, m/z = 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 507,6).
- 35 Compuesto 65: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 11,69 (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 7,09 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,73-2,54 (m, 3H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 4H), 2,03-1,65 (m, 7H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,43-1,30 (m, 1H), 0,90-0,73 (m, 1H), 0,52-0,38 (m, 2H), 0,18-0,00 (m, 2). LC/MS, m/z = 516,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc.: 515,6).

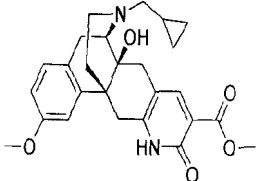
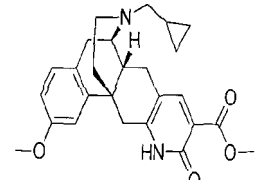
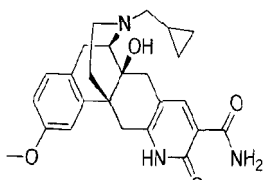
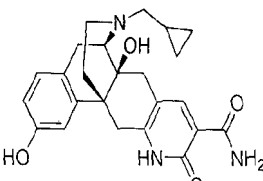
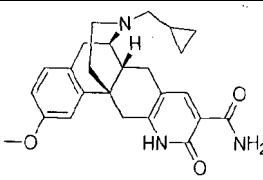
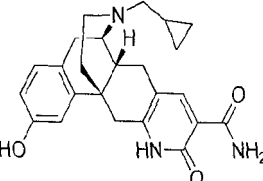
Ejemplo 29

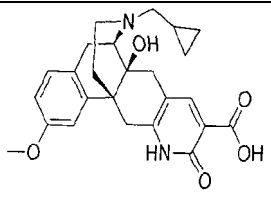
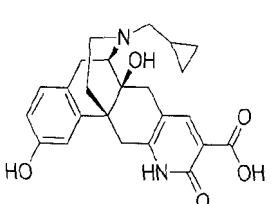
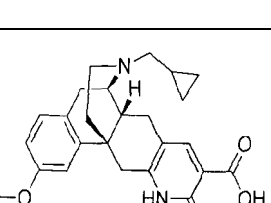
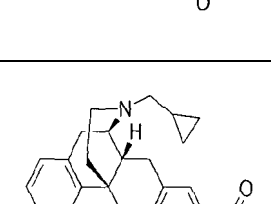
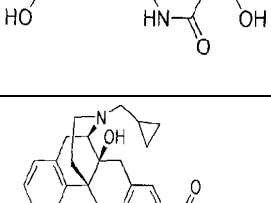
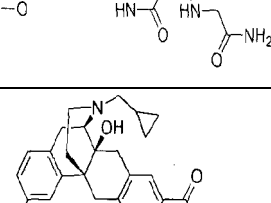
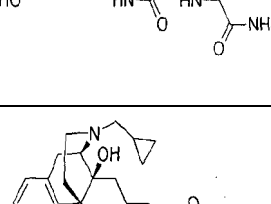
- 45 Las siguientes Tablas proporcionan resultados sobre la eficacia de la unión y la respuesta de la actividad de los Compuestos ilustrados de la invención en los receptores opioides ORL-1, μ , δ y κ .

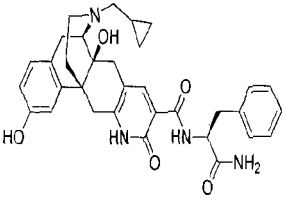
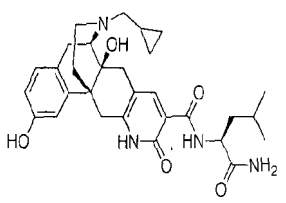
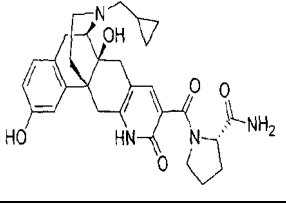
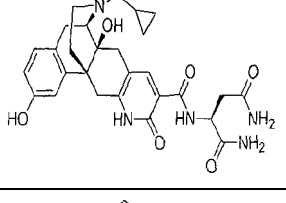
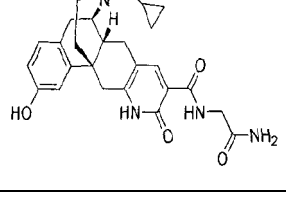
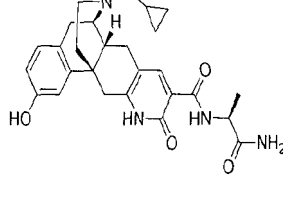
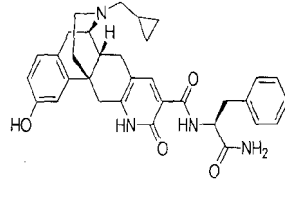
En la TABLA 1, la afinidad de unión de ciertos Compuestos de la invención a los receptores opioides ORL-1, μ , δ y κ se determinó como se ha descrito anteriormente.

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

TABLA 1
Afinidad de unión de análogos de piridonamorfina

Compuesto n.º	Estructura	K _i (nM)			
		ORL-1	Receptor opioide		
			μ	κ	δ
2				37,62 ± 4,75	
3			448,70 ± 170,79	3,85 ± 1,09	18,89 ± 7,84
4				292,20 ± 17,01	
5		1333,59 ± 309,92	6,55 ± 2,06	0,58 ± 0,15	26,43 ± 7,23
6				35,68 ± 2,74	
7			4,55 ± 1,26	0,19 ± 0,04	

8				728,34 ± 142,22	
9		2323,91 ± 319,53	3,11 ± 0,90	1,52 ± 0,18	18,49 ± 2,14
10				182,83 ± 23,28	
11			4,91 ± 0,82	0,52 ± 0,12	18,53 ± 7,73
13				467,11 ± 172,99	
14				1,53 ± 0,26	
16				1,05 ± 0,22	

17				$0,85 \pm 0,15$	
18				$1,09 \pm 0,05$	
19				$0,97 \pm 0,23$	
20				$2,59 \pm 0,99$	
21			$2,04 \pm 0,49$	$0,59 \pm 0,15$	
22			$1,20 \pm 0,21$	$0,56 \pm 0,11$	
23			$1,86 \pm 0,65$	$0,31 \pm 0,05$	

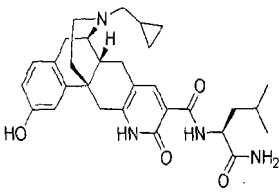
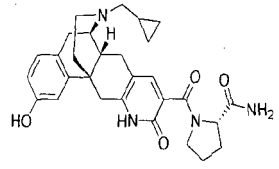
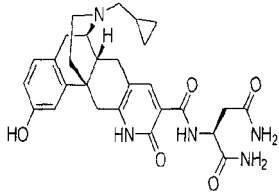
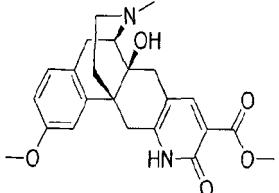
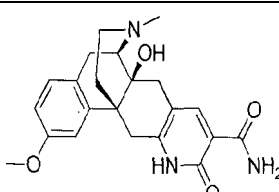
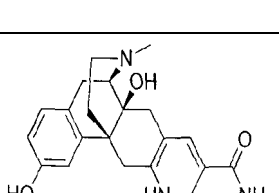
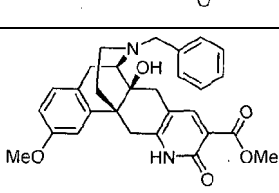
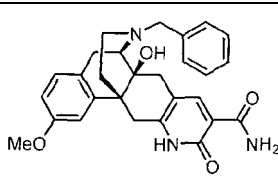
24			$3,95 \pm 1,84$	$0,96 \pm 0,10$	
25			$0,41 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,06$	
26			$0,71 \pm 0,11$	$0,86 \pm 0,23$	
27			$>20 \mu\text{M}$	$3075,07 \pm 127,51$	
28			$14367,18 \pm 4137,46$	$12268,59$	
29			$651,45 \pm 100,75$	$25,30 \pm 4,86$	
30			$3938 \pm 860,2$	$599,3 \pm 90,0$	
31			$5593 \pm 696,4$	$1582 \pm 307,7$	

TABLA 2

Respuesta a la actividad de análogos de piridonamorfino

Comp. n.º	Receptor opioide					
	μ		κ		δ	
	EC ₅₀	E _{máx} (%)	EC ₅₀	E _{máx} (%)	EC ₅₀	E _{máx} (%)
2	>20 μ M		593,86 \pm 86,96 nM	37,50 \pm 2,25		
3	34,85 \pm 6,84 nM	15,67 \pm 3,48	39,09 \pm 2,60 nM	52,33 \pm 1,76		
4	>20 μ M		5378,42 \pm 488,71 nM	39,67 \pm 5,78		
5	>20 μ M		4,37 \pm 1,11 nM	10,25 \pm 1,18	>20 μ M	
6	527,95 \pm 121,35 nM	19,67 \pm 2,02	2976,07 \pm 586,72 nM	59,33 \pm 2,33		
7	>20 μ M		33,95 \pm 3,73 nM	31,33 \pm 3,18		
9	>20 μ M		>20 μ M	2,33 \pm 1,33	>20 μ M	
10	225,47 \pm 89,57 nM	25,67 \pm 0,88	3493,15 \pm 636,05 nM	37,75 \pm 1,70		
11	>20 μ M		1,40 \pm 0,56 nM	19,00 \pm 1,53	3,53 \pm 1,50 nM	36,00 \pm 3,21
14	>20 μ M		>20 μ M			
16	6,44 \pm 0,41 nM	14,67 \pm 3,28	>20 μ M			
17	>20 μ M	-0,33 \pm 0,67	>20 μ M			
18			>20 μ M			
19	>20 μ M		>20 μ M			
20	>20 μ M		>20 μ M			
21	1,73 \pm 0,41 nM	23,67 \pm 2,19	4,19 \pm 0,79 nM	41,00 \pm 5,29		
22	4,22 \pm 1,00 nM	30,00 \pm 3,21	9,89 \pm 2,40 nM	36,67 \pm 2,73		
23	3,19 \pm 0,46 nM	41,33 \pm 5,04	8,35 \pm 2,25 nM	25,67 \pm 4,18		
24	5,20 \pm 1,35 nM	37,00 \pm 7,02	2,54 \pm 0,55 nM	23,00 \pm 2,04		
25	4,87 \pm 0,52 nM	29,33 \pm 1,45	4,42 \pm 0,85 nM	44,67 \pm 2,73		
26	7,54 \pm 1,97 nM	38,00 \pm 1,15	8,87 \pm 1,35 nM	39,00 \pm 2,08		
37	267,6 \pm 53,1 nM	98,0 \pm 4,62	>20 μ M	2,50		
60	>20 μ M	-1,00 \pm 1,00				
61	>20 μ M	-1,00				
62	>20 μ M	-1,00 \pm 0,00				
63	>20 μ M	-1,00				
64	>20 μ M	3,50				
65	>20 μ M	4,00				

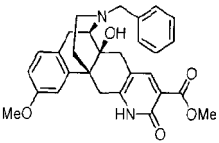
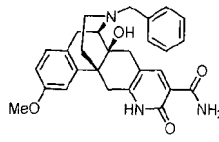
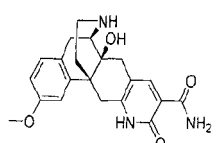
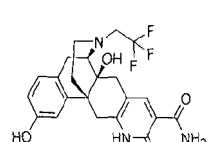
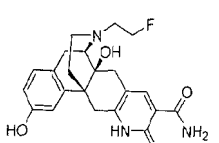
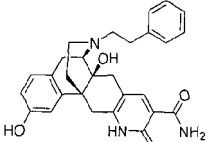
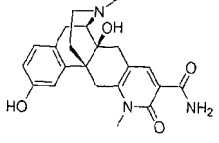
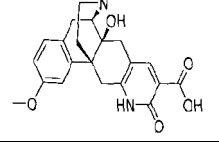
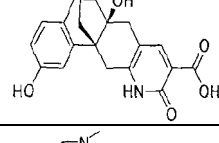
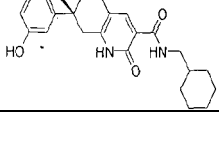
Los resultados de ensayo *in vitro* de las Tablas 1 y 2 muestran que los Compuestos de la invención representativos tienen generalmente alta afinidad de unión para los receptores opioides, y que estos compuestos activan estos receptores como agonistas parciales a completos. Por lo tanto, se espera que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

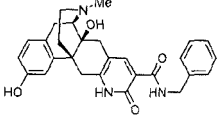
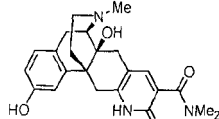
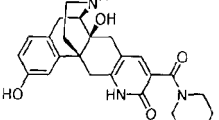
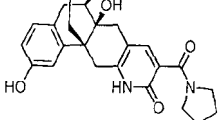
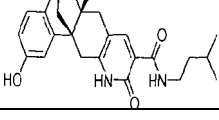
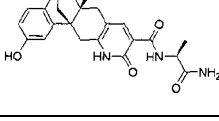
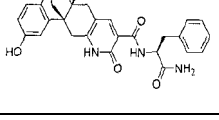
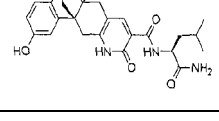
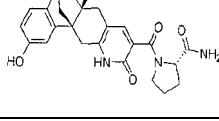
Ejemplo 30

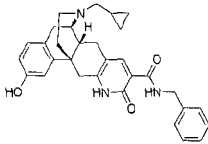
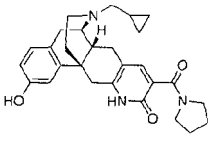
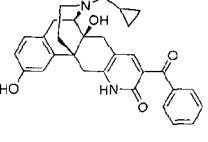
La siguiente TABLA 3 proporciona los resultados sobre la repuesta a la actividad de ciertos Compuestos de la invención en los receptores opioides μ y κ determinados como se ha descrito anteriormente usando células U-2 OS.

TABLA 3
Respuesta a la actividad de ciertos Compuestos de la invención

Comp. n.º	Estructura	Receptor opioide	
		μ	κ

		EC ₅₀	E _{máx} (%)	EC ₅₀	E _{máx} (%)
30				>20 μM	1,00
31		>20 μM	10,7 ± 5,21		
32		>20 μM	17,5	>20 μM	67,0 ± 6,56
34		>20 μM	8,50	>20 μM	0,00
35		>20 μM	2,50	93,7 ± 27,7 nM	66,0 ± 1,53
37		72,7 ± 3,87 nM	71,3 ± 0,33	373,9 ± 93,5 nM	11,3 ± 1,45
39		164,3 + 59,0 nM	33,7 ± 8,01	641,6 + 3,49 nM	54,0 + 3,61
40		13911 + 1633 nM	72,0+4,16	>20 μM	96,0 + 1,53
41		110,6 + 8,90 nM	58,2 + 2,32	568,2 + 33,3 nM	70,0+4,58
44		438,6 ± 27,4 nM	88,3+0,88	92,5 ± 24,2 nM	67,0 ± 1,00

45		305,8 ± 25,2 nM	90,0 ± 1,53	127,5 ± 8,96 nM	94,3 ± 5,61
46		157,1 ± 16,4 nM	84,7 ± 2,19	624,0 ± 83,6 nM	73,0 ± 6,99
47		155,8 ± 12,7 nM	82,0 ± 1,73	511,3 ± 139,2 nM	50,0 ± 2,74
48		97,4 ± 4,35 nM	82,7 ± 0,88	225,9 ± 4,41 nM	90,3 ± 5,46
49		444,7 ± 63,8 nM	80,0 ± 3,61	203,7 ± 68,1 nM	63,0 ± 1,73
50		204,2 ± 11,3 nM	95,0 ± 1,15	1068 ± 157,3 nM	54,0 ± 2,74
51		126,0 ± 14,3 nM	97,7 ± 1,45	488,4 ± 79,4 nM	39,3 ± 3,84
52		244,2 ± 10,8 nM	97,7 ± 1,45	3786 ± 1572 nM	28,8 ± 2,17
53		123,2 ± 6,15 nM	84,0 ± 2,08	601,8 ± 172,9 nM	68,3 ± 3,38

54		$0,60 \pm 0,16 \text{ nM}$	$25,3 \pm 2,67$	$0,27 \pm 0,011 \text{ nM}$	$90,0 \pm 1,68$
55		$0,79 \pm 0,31 \text{ nM}$	$17,6 \pm 0,68$	$0,33 \pm 0,037 \text{ nM}$	$86,0 \pm 2,68$
59		$>20 \mu\text{M}$	2,50	$17907 \pm 7548 \text{ nM}$	$16,8 \pm 1,44$

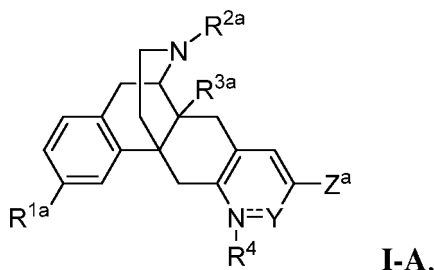
Los resultados de ensayo *in vitro* de la Tabla 3 muestran que los Compuestos de la invención activan estos receptores como agonistas parciales a completos. Por lo tanto, se espera que los Compuestos de la invención sean útiles para tratar Afecciones, particularmente dolor, que sean sensibles a la activación de uno o más receptores opioides.

5

Habiendo descrito ahora completamente esta invención, se entenderá por los expertos en la técnica que la misma puede realizarse dentro de una gama amplia y equivalente de afecciones, formulaciones y otros parámetros, sin afectar al alcance de la invención o cualquier realización de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I-A:



5

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

R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi, o aminocarbonilo; o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoilo o alquinoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados; o -O-PG, donde PG es un grupo protector hidroxilo;

15

R^{2a} es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (arilalcoxi)carbonilo, o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

25

R^{3a} es hidrógeno, hidroxilo, o halo; o alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

30

=== es un enlace sencillo o un doble enlace;

R^4 está ausente, es hidrógeno o alquilo;

Y es C(=O) o COR^{4a} ; donde

R^{4a} es hidrógeno o alquilo; con la condición de que

1) cuando R^4 es hidrógeno o alquilo, entonces === sea un enlace sencillo e Y es C(=O); y

2) cuando R^4 está ausente, entonces === sea un doble enlace e Y es COR^{4a} ; Z^a sea $-C(=O)R^{5a}$, donde

40

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en

45 (a) OH;

(b) alcoxi opcionalmente sustituido;

(c) $-NR^{6a}R^{7a}$;

(d) arilo opcionalmente sustituido;

(e) heteroarilo opcionalmente sustituido;

50 (f) cicloalquilo opcionalmente sustituido;

(g) cicloalqueno opcionalmente sustituido

(h) heterociclo opcionalmente sustituido;

(i) arilalquilo opcionalmente sustituido;

(j) heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

(k) (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido;

(l) (cicloalquenil)alquilo opcionalmente sustituido; y

(m) (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituido; donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituido y los anillos cicloalquenilo opcionalmente sustituidos están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y

donde

10 R^{6a} es hidrógeno o alquilo;

R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, y dichas porciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados; o

20 R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente; y

cada R^{8a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

(a) \equiv es un enlace sencillo, R^4 es hidrógeno o alquilo, e Y es C(=O); o

(b) \equiv es un doble enlace, R^4 está ausente, Y es COR^{4a} , y R^{4a} es hidrógeno o alquilo.

30

3. El compuesto de la reivindicación 2, opción (a), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxi, o aminocarbonilo; o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquiloxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados; o -O-PG, donde PG es un grupo protector hidroxilo;

40

R^{2a} es

(a) hidrógeno o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilo, 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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

50

R^{3a} es hidrógeno, hidroxilo, o halo; o alcoxi, alquilamino o dialquilamino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

55

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en

60 (a) OH;

(b) alcoxi opcionalmente sustituido; y

(c) $-NR^{6a}R^{7a}$; donde

R^{6a} es hidrógeno o alquilo;

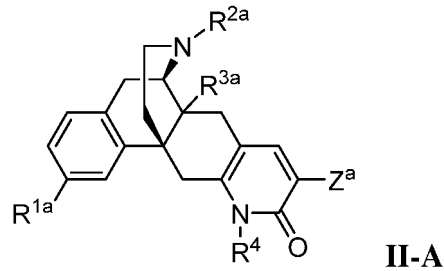
R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente sustituido e hidroxialquilo; y

5 cada R^{8a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

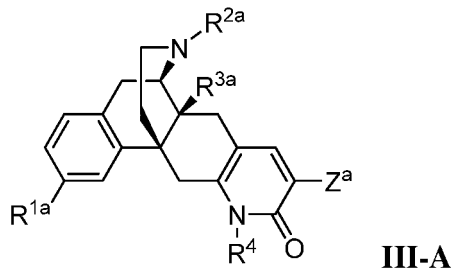
(a) que tiene la Fórmula II-A:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

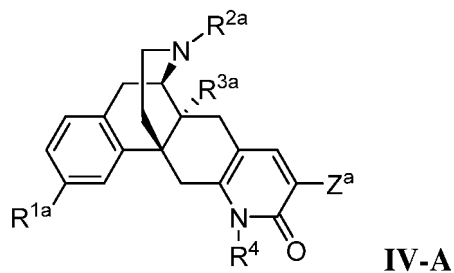
15 preferiblemente que tiene la Fórmula III-A:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

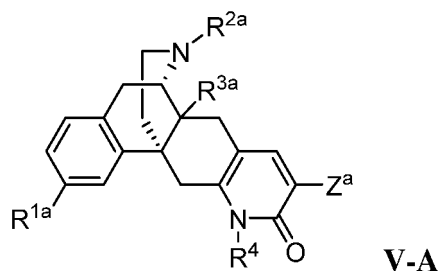
20

o que tiene la Fórmula IV-A:



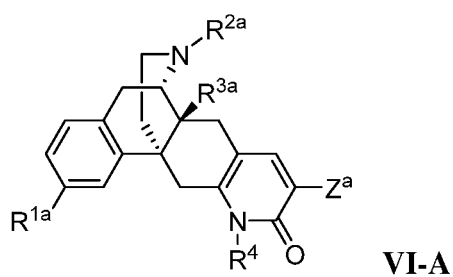
25 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo;

(b) que tiene la Fórmula V-A:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

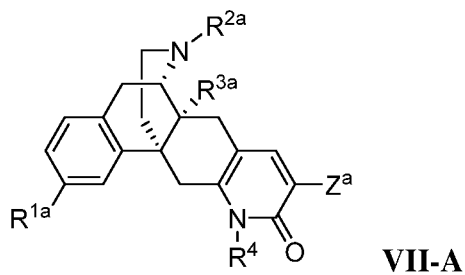
5 preferiblemente que tiene la Fórmula VI-A:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

10

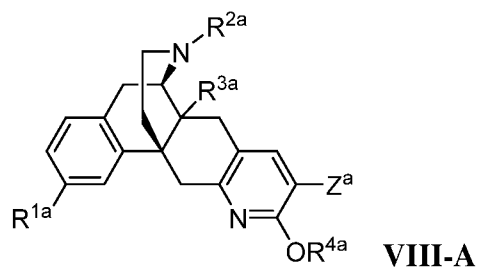
o que tiene la Fórmula VII-A:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo;

o

(c) que tiene la Fórmula VIII-A:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

- 5 (a) R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxilo, o aminocarbonilo; o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoxi o alquinoxilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a}
- 10 independientemente seleccionados, preferiblemente donde R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir; además preferiblemente donde R^{1a} es alcoxi C_{1-4} ; incluso más preferiblemente donde R^{1a} es hidroxilo o metoxilo; o
- (b) donde R^{1a} es -O-PG,
- 15 preferiblemente donde PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, acilo, sililo y carbonato, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. además preferiblemente donde PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, bencilo, (benciloxi)carbonilo, alcoxycarbonilo, alquylcarbonilo y sililo, cualquiera de los cuales
- 20 está opcionalmente sustituido, incluso más preferiblemente donde PG se selecciona del grupo que consiste en metilo, terc-butilo, bencilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, acetilo, trimetil sililo, terc-butildimetil sililo, terc-butildifenilo sililo y tri-isopropil sililo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

- (a) R^{2a} es hidrógeno o carboxamido; o
- (b) R^{2a} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquylcarbonilo, 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, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno, donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno están
- 30 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados, preferiblemente donde R^{2a} es (cicloalquil) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}) o (cicloalqueno) C_{3-7} -alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ,
- además preferiblemente donde R^{2a} es alquilo C_{1-4} sin sustituir, o ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}),
- 40 ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-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} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} , incluso más preferiblemente donde R^{2a} es metilo, ciclopropilmetileno, fenilmetileno, 2-feniletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2-fluoroetilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

- (a) R^{3a} es hidrógeno;
- (b) R^{3a} es hidroxilo; o
- 50 (c) R^{3a} 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 hidroxilo, halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxilo, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} .

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

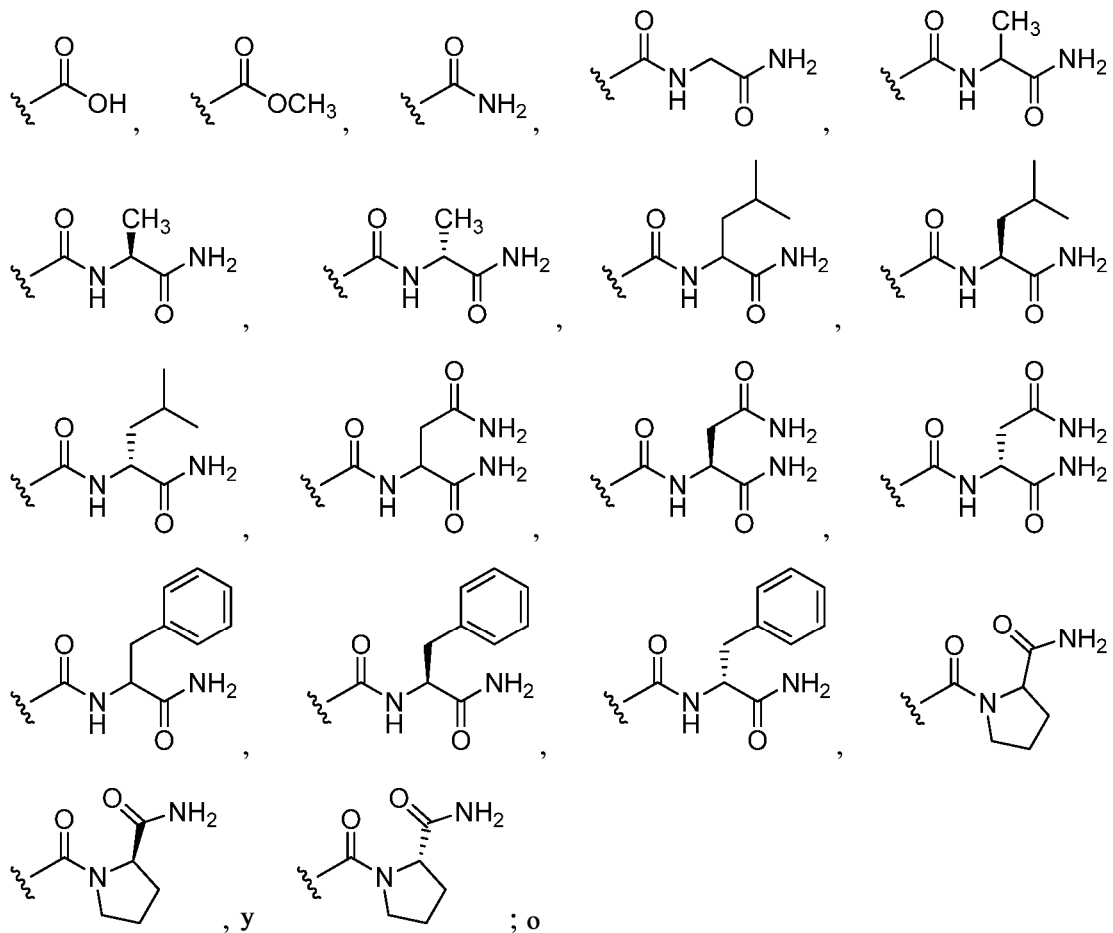
- (a) R^{5a} es OH;
- (b) R^{5a} es alcoxi opcionalmente sustituido, preferiblemente R^{5a} es alcoxi C_{1-6} sin sustituir o alcoxi C_{1-6} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados
- 60 independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxi y alcocarbonilo, además preferiblemente R^{5a} es metoxilo sin sustituir;
- (c) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo; y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcocarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo

- opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, y dichas porciones cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;
- 5 (d) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y R^{7a} es hidrógeno;
- (e) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde cada uno de R^{6a} y R^{7a} es independientemente alquilo;
- (f) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde cada uno de R^{6a} y R^{7a} es hidrógeno;
- (g) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en carboxialquilo opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil)alquilo opcionalmente sustituido, (carboxamido)alquilo opcionalmente
- 10 sustituido e hidroxil alquilo;
- (h) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo, y R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde dos átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo; y donde dichas porciones cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo,
- 15 arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;
- (i) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, R^{6a} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y R^{7a} es carboxi-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, (alcoxicarbonil C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido, o (carboxamido)-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido;
- (j) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$, R^{6a} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y R^{7a} es hidroxialquilo,
- 20 preferiblemente donde R^{7a} es 1,2-dihidroxietilo; o
- (k) R^{5a} es $-NR^{6a}R^{7a}$ y R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente donde
- 25 (1) R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,
- (2) R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno forman un sistema anular bicíclico de 7-10 miembros opcionalmente sustituido, o
- (3) R^{6a} y R^{7a} junto con el átomo de nitrógeno forman una pirrolidina, piperidina, morfolina, 1,1-dioxotiomorfolina, o
- 30 iso-indolina opcionalmente sustituidas.
- (l) R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquenil)alquilo opcionalmente sustituido, (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituido, donde dos
- 35 átomos de carbono adyacentes de dichos anillos de cicloalquilo o cicloalquenilo están opcionalmente condensados a un anillo de fenilo, preferiblemente donde R^{5a} es fenilo o fenilo sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, alquilo, halo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo,
- 40 donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{8a} independientemente seleccionados.
9. El compuesto de la reivindicación 8, opción (i), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{7a} es $-CHR^{9a}-C(=O)-Z^{1a}$, donde
- 45 (1) R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, aminoalquilo, (aminocarbonil)alquilo, (alquilaminocarbonil)alquilo, (dialquilaminocarbonil)alquilo, mercaptoalquilo, (alquiltio)alquilo, guanidinoalquilo, arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, y (heteroaril)alquilo, donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3
- 50 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcoxicarbonilo; y
- Z^{1a} es OR^{10a} o $NR^{11a}R^{12a}$, donde
- R^{10a} es hidrógeno o alquilo; y
- R^{11a} y R^{12a} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
- 55 (2) R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , monohidroxil-alquilo (C_{1-6}), carboxi-alquilo (C_{1-6}), amino-alquilo (C_{1-6}), (aminocarbonil)-alquilo (C_{1-6}), (alquilaminocarbonil C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}), (di-alquilaminocarbonil (C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}), mercaptoalquilo (C_{1-6}), (alquiltio C_{1-4})-alquilo (C_{1-6}), guanidinoalquilo (C_{1-6}), aril C_{6-12} -alquilo (C_{1-6}), (cicloalquil C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (cicloalquenil C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), (heterociclo de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-6}), y (heteroaril de 5 o 6 miembros)-alquilo (C_{1-6}), donde las porciones arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y
- 60 heteroarilo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo (C_{1-4}), ciano, nitro, amino, C_{1-4} alquilamino, dialquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcoxicarbonilo C_{1-4} ; o
- (3) R^{9a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, iso-propilo, y aminocarbonilmetilo, y

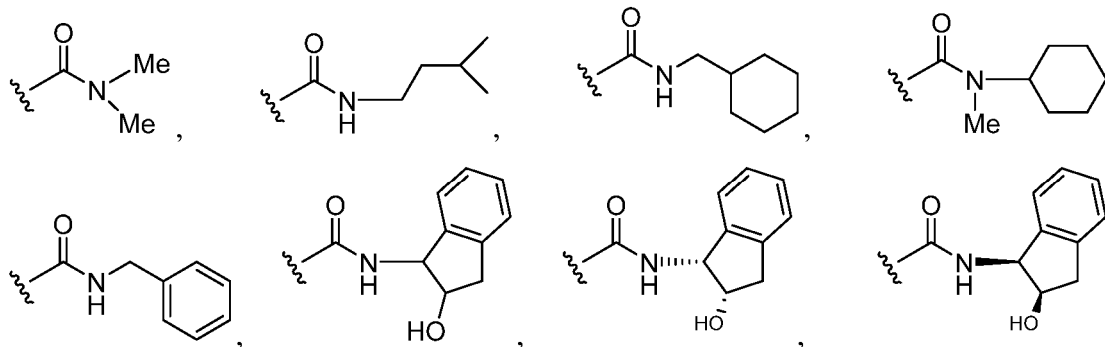
preferiblemente donde en las porciones (1) a (3) Z^{1a} es OR^{10a} , donde R^{10a} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o preferiblemente donde en las opciones (1) a (3) Z^{1a} es $NR^{11a}R^{12a}$, donde R^{11a} y R^{12a} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

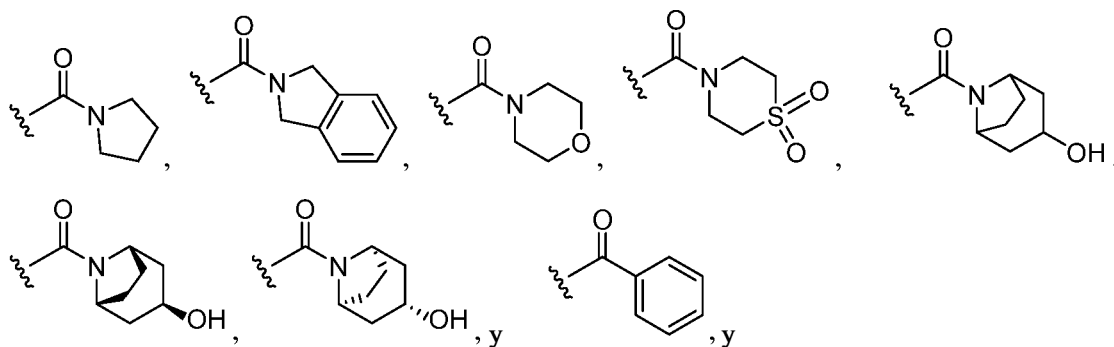
5 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

(a) Z^a se selecciona del grupo que consiste en



(b) Z^a se selecciona del grupo que consiste en





preferiblemente donde en la opción (b)

- 5 R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir;
 R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ;
- 10 R^{3a} es hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno o metilo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{2a} es ciclopropil-alquilo (C_{1-4}) sin sustituir.

15

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 opción (a) y 3 opciones (a) y (b), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

(a) donde

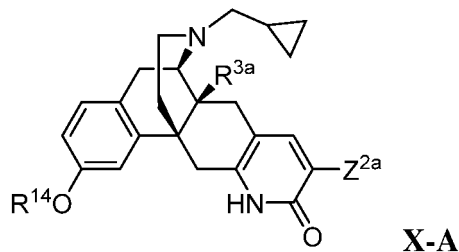
- 20 R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir;
 R^{2a} es alquilo C_{1-4} sin sustituir, o ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} ;
- 25 R^{3a} es hidrógeno o OH; y
 R^4 es hidrógeno;

(b) donde

- 30 R^{1a} es hidroxilo o alcoxi C_{1-6} sin sustituir;
 R^{2a} es alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, haloalquilo (C_{1-4}), fenilo y heterociclo; alqueno C_{2-6} sin sustituir; o alqueno C_{2-6} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), fenilo y heterociclo; R^{3a} es hidrógeno o hidroxilo; y R^4 es hidrógeno; o

35

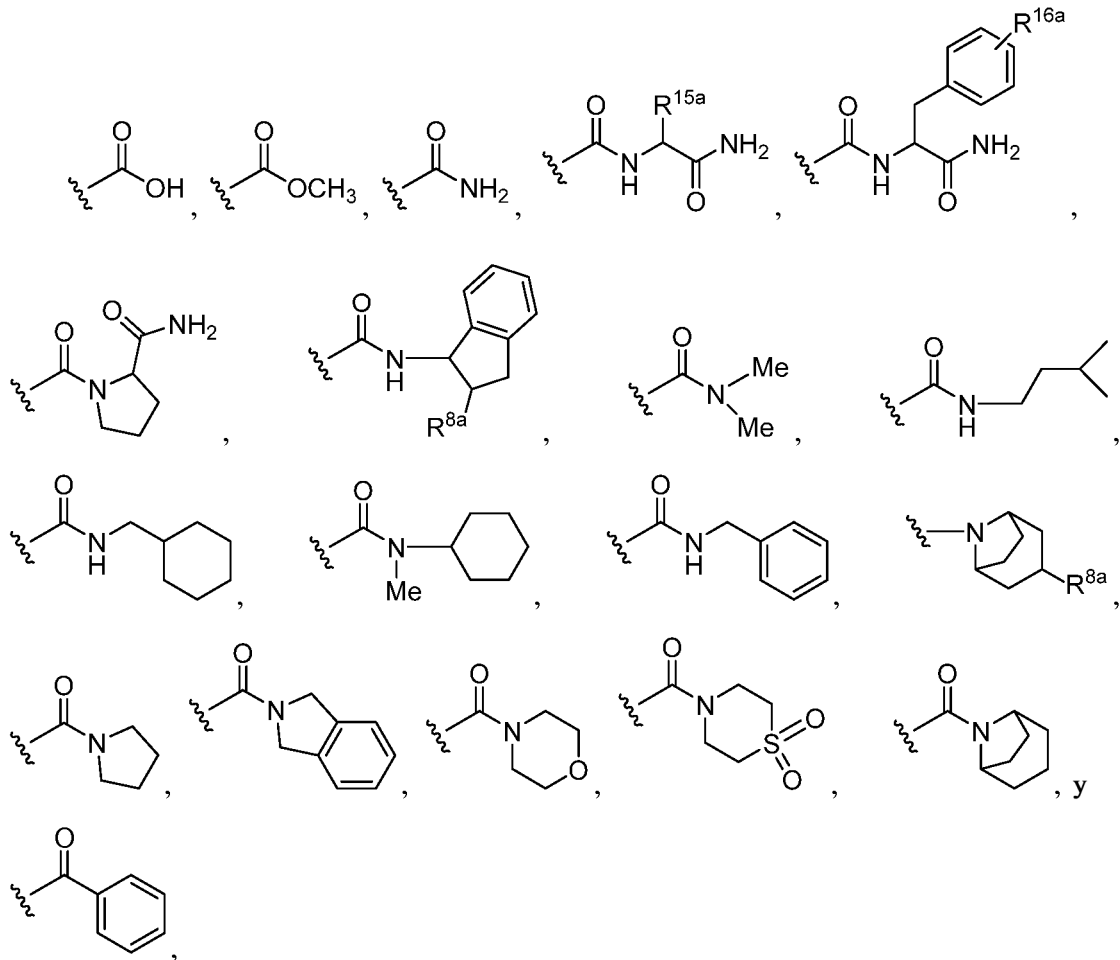
(c) que tiene la Fórmula X-A:



X-A

- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^{14} es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo,

haloalquilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino (C₁₋₄), carboxi, alcoxi C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄, y R^{3a} es hidrógeno o OH, y Z^{2a} se selecciona del grupo que consiste en

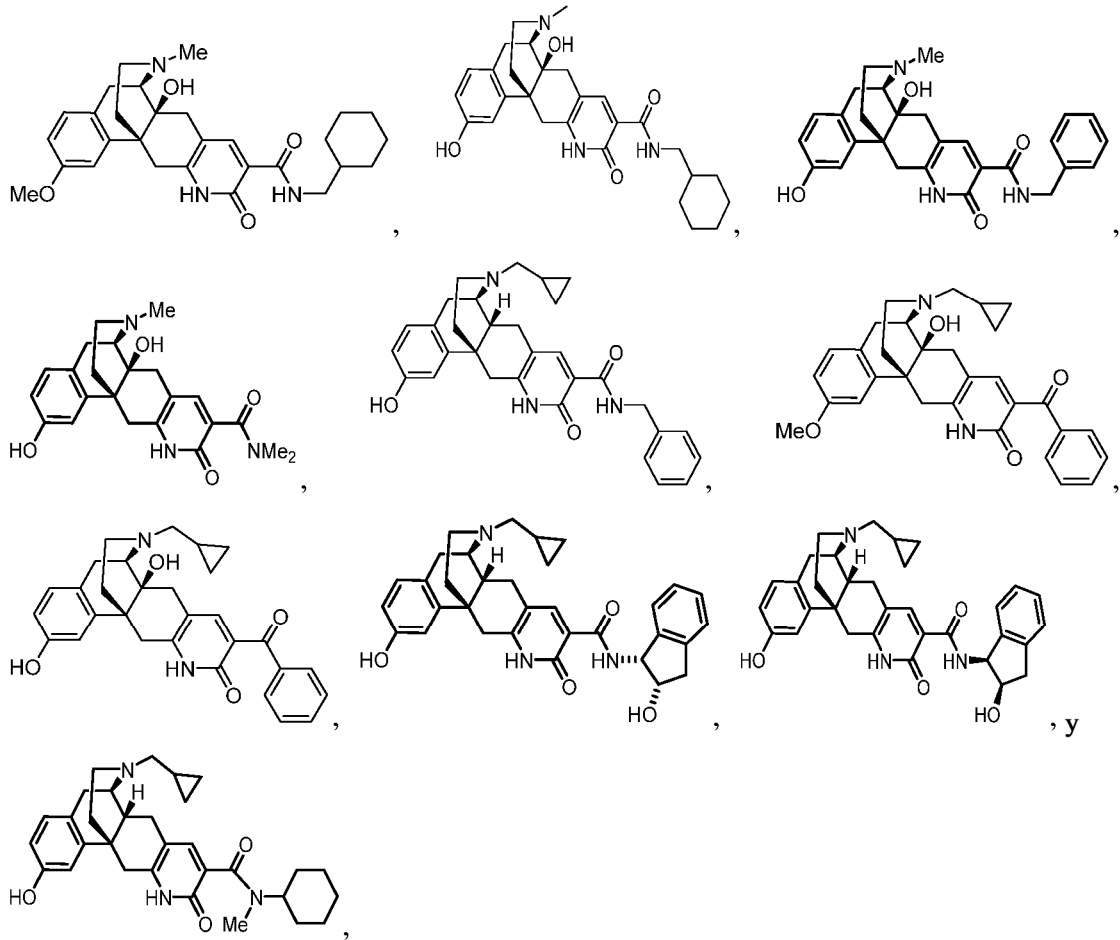


5

donde R^{15a} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo o -alquil (C₁₋₄)-C(=O)NH₂, R^{16a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, halo-alquilo (C₁₋₂), alcoxi C₁₋₂, alcoxycarbonilo C₁₋₂, y aminocarbonilo.

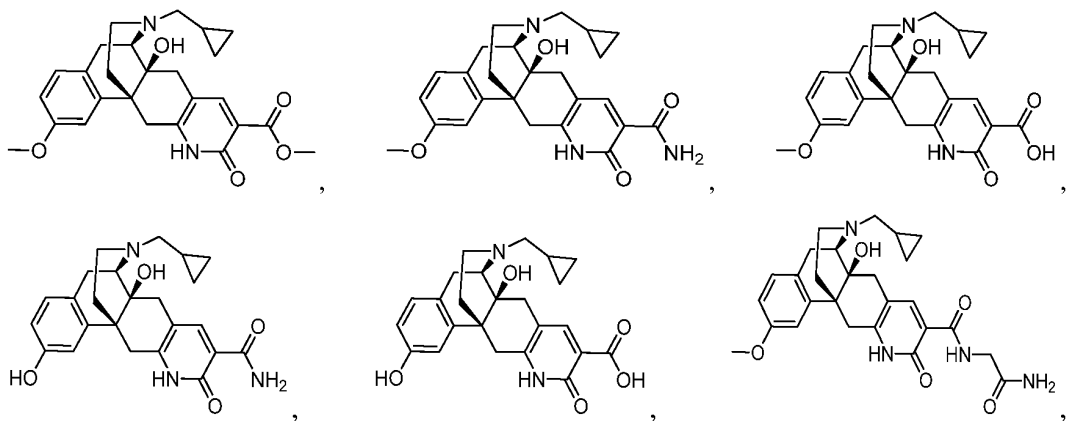
13. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 opción (a), seleccionado del grupo que consiste en

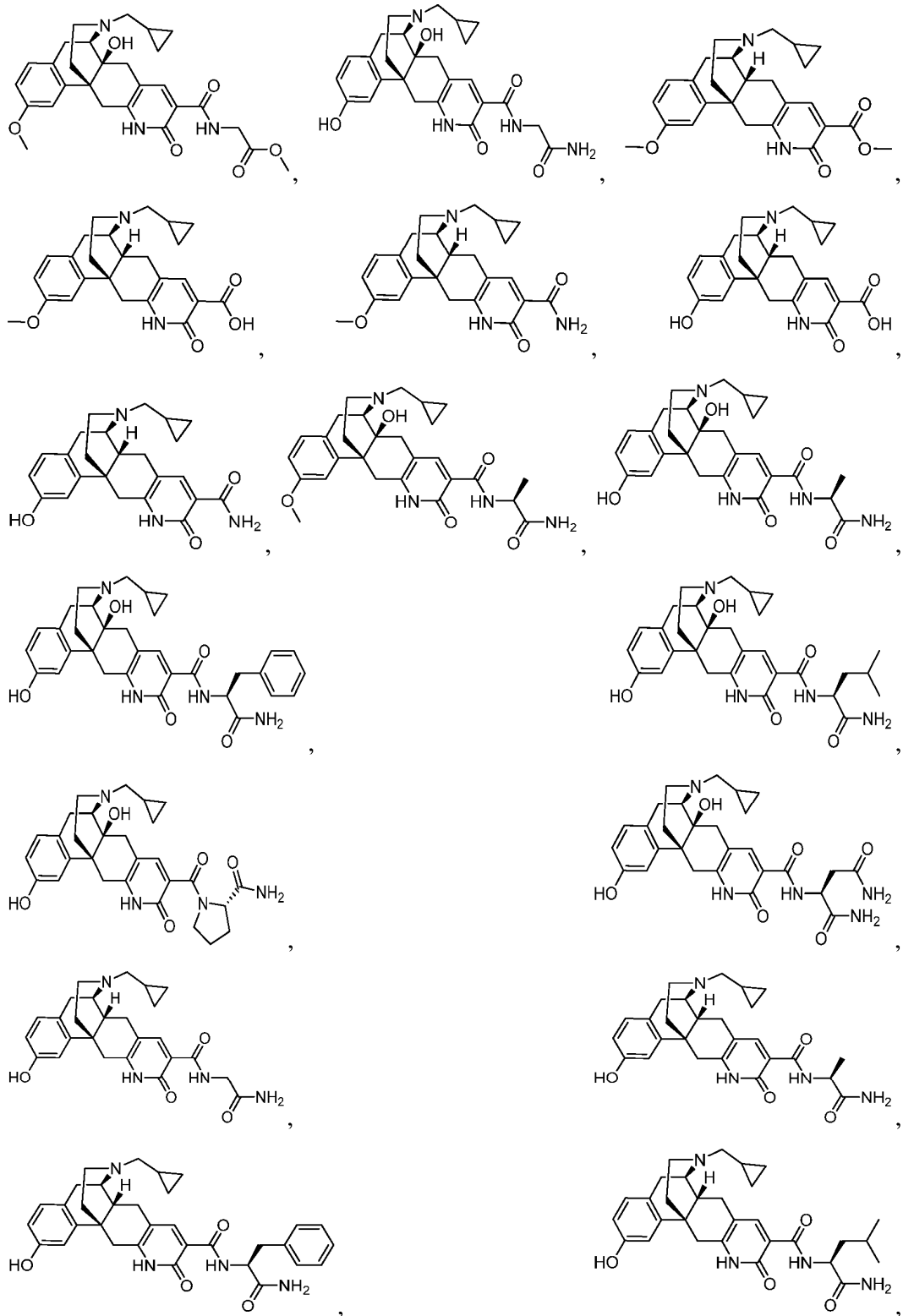
10

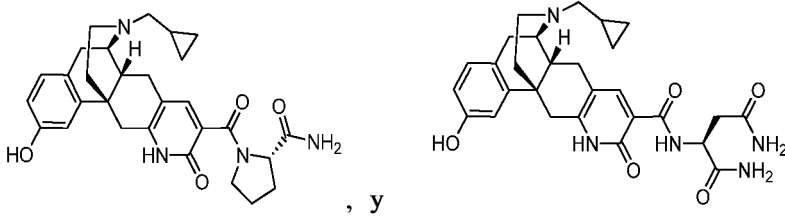


o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

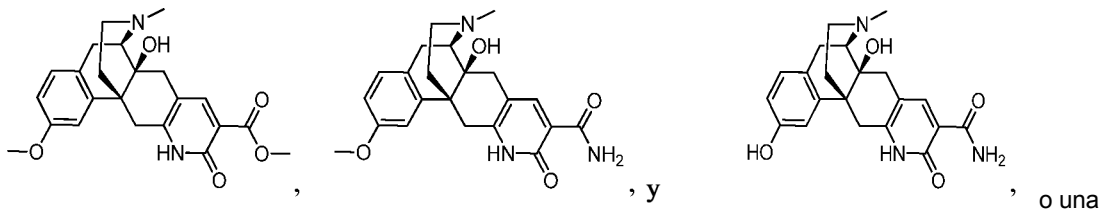
5 14. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado el grupo que consiste en





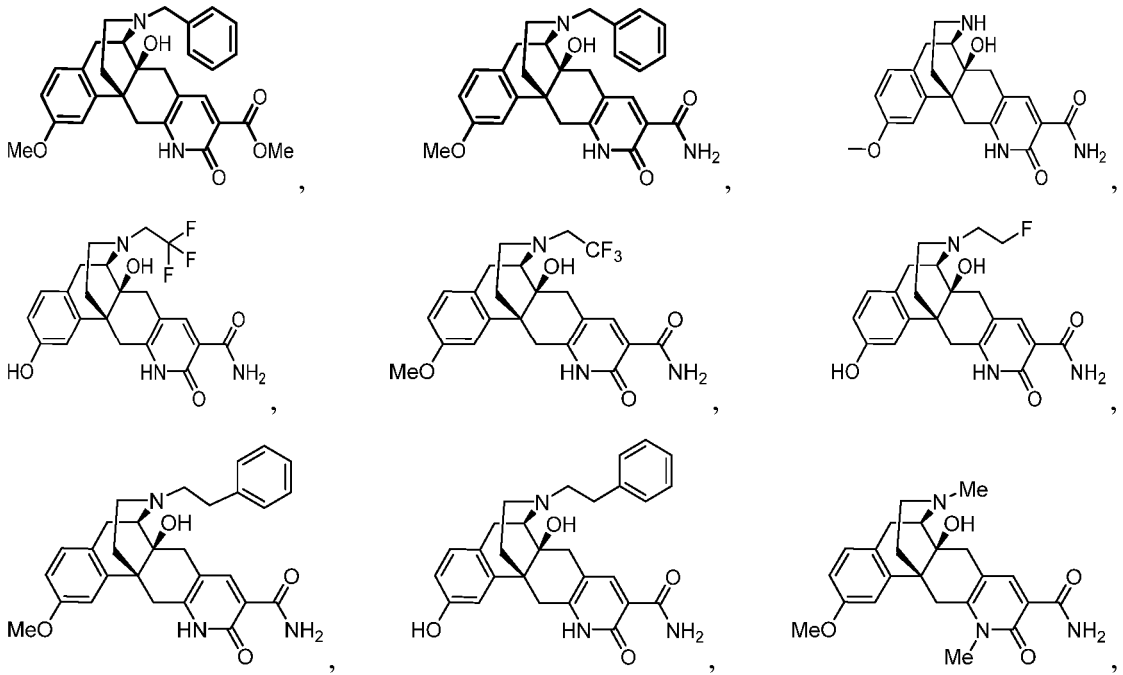


, y , o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos; o seleccionado del grupo que consiste en

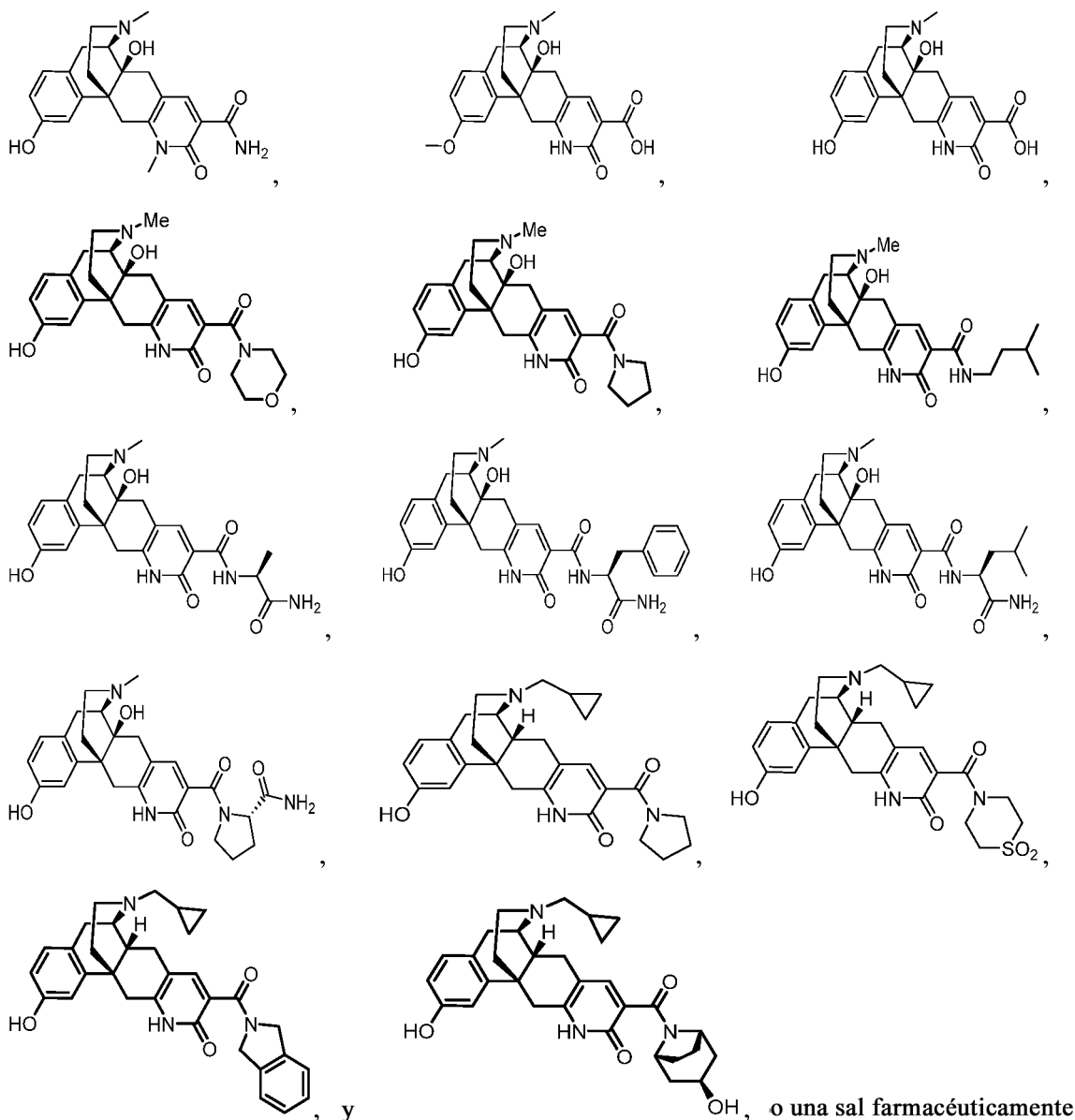


5 sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

o seleccionado del grupo que consiste en



10



aceptable o solvato de los mismos.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de dolor, estreñimiento, diarrea, prurito, 5 un trastorno adictivo, abstinencia de la adicción al alcohol o abstinencia de la adicción a las drogas en un paciente,

preferiblemente donde dicho uso es para el tratamiento o prevención del dolor, además preferiblemente donde dicho dolor es dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico, aún además preferiblemente, donde dicho dolor crónico es dolor neuropático, dolor postoperatorio, o dolor 10 inflamatorio.

16. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

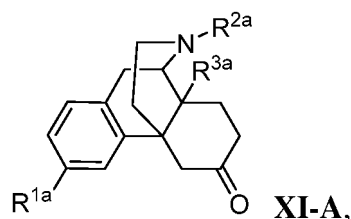
17. Un método de detección de un compuesto candidato para determinar la capacidad de unirse a un receptor opioide usando un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal

farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde el compuesto está radiomarcado con ^3H , ^{11}C o ^{14}C , que comprende a) introducir una concentración fijada del compuesto radiomarcado en el receptor para formar un complejo; b) titular el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

5

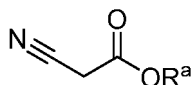
18. Un kit, que comprende un recipiente estéril que contiene una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, e instrucciones para su uso terapéutico.

10 19. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1, donde --- es un enlace sencillo, R^4 es hidrógeno o alquilo, e Y es $\text{C}(=\text{O})$, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XI-A



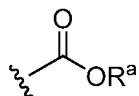
15 donde R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} son como se han definido en la reivindicación 1,

con N,N-dimetilformamidaacetal para formar un intermedio, y



hacer reaccionar el intermedio con

20 obtener un compuesto de Fórmula I-A, donde R^4 es hidrógeno, --- es un enlace sencillo, Y es $\text{C}(=\text{O})$, y Z^a es



, preferiblemente

donde R^a es un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxi y alcocarbonilo, y/o donde R^{2a} es alquilo C_{1-4} sin sustituir, o ciclopropil-alquilo (C_{1-4}), ciclobutil-alquilo (C_{1-4}), ciclopentil-alquilo (C_{1-4}), o ciclohexil-alquilo (C_{1-4}), opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halo, haloalquilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino (C_{1-4}), carboxi, alcoxi C_{1-4} , y alcocarbonilo C_{1-4} , y/o donde

25 R^{1a} es OH o alcoxi C_{1-4} , y/o

30 donde R^{3a} es H u OH.