

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-100225-00004-0000

Fecha: 2014-06-13 16:32:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 47

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **13.100.225**
Asunto : Solicitud de patente para: **"ANÁLOGOS DE BUPRENORFINA"**
Solicitante : **PURDUE PHARMA L.P.**
Fecha de solicitud : 18 de abril de 2013.

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **3386** notificado por fijación en lista el 18 de marzo de 2014.

2. Mediante oficio No. **3386** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a que la reivindicación 23 no es patentable, a que la reivindicación 25 hace referencia a un uso, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la novedad de las reivindicaciones 1-19, 26 y 27 en vista del documento D1: WO2010/014229, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 20 a 22 y 24 en vista del documento D1: WO2010/014229.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 875 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

Con el fin de excluir un solapamiento estructural entre los compuestos divulgados en WO2010/014229 y los compuestos de la presente invención, se han modificado las condiciones de la reivindicación independiente 1. En particular,

- La condición b-i) ha sido modificada para eliminar la opción $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s-$ $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$;
- Condición b-iii) fue modificada para eliminar la opción de $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$ de la lista de sustituyentes con los cuales R^2 y R^8 son obligatoriamente sustituidos; y
- Condiciones b-iv) y b-v) han sido eliminadas.

Adicionalmente, también se ha modificado el pliego reivindicatorio en general con el fin de hacer más limitaciones y delimitar la invención basados en los ejemplos de la descripción, como se explicará detalladamente más adelante.

Con respecto a la objeción de los términos “aril”, “heteroaril” y “heterocíclico” por falta de claridad, se nota que el término “heterocíclico” ya no está presente en las definiciones de sustituyentes de las reivindicaciones y que la definición de los términos “aril” y “heteroaril” ha sido introducida al final de la reivindicación 1. Con respecto a la objeción de los derivados farmacéuticamente aceptables en las reivindicaciones, se han eliminado los términos “solvato y profármaco” del pliego reivindicatorio.

Por otro lado, con respecto a la objeción de un excesivo número de reivindicaciones independientes se nota que se han eliminado las reivindicaciones independientes 2 a 7 del pliego reivindicatorio. Adicionalmente, también se han eliminado la reivindicación 22 que se refería a una composición farmacéutica, la reivindicación 24 que se refería a un método para preparar dicha composición y la reivindicación 25 que se refería a un uso médico de los compuestos de la presente solicitud. La reivindicación original 23 ha sido modificada para limitar el método a un método *in vitro* por lo que ahora ya no define un método de tratamiento a humano o animal y por ende se considera patentable.

Finalmente, se han reenumerado las demás reivindicaciones y modificado sus dependencias de acuerdo a las modificaciones anteriores del pliego y se han adaptado las limitaciones de la nueva reivindicación 1 en las reivindicaciones dependientes.

Se han hecho un número de limitaciones que se han introducido a las reivindicaciones en vista de los datos experimentales proporcionados en la descripción de la presente solicitud. Los significados de los sustituyentes, que se han mantenido en las reivindicaciones están soportados por los datos experimentales proporcionados en la solicitud como se presentó y se pueden considerar como una generalización razonable de los mismos. A continuación se proporciona en detalle, lo anterior:

a) Sustituyente X

Los siguientes significados de X están soportados por los datos experimentales o se pueden considerar como una generalización razonable de los mismos:

“OH, hidroxi(C₁-C₆)alquil-, dihidroxi(C₁-C₆)alquil-, halógeno, -NH₂, -NR²(C=O)R¹², -CONR¹²R¹³, -(C₁-C₆)alquil-CONH₂, -(C₁-C₆)alquil-COOH, -COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-CONH₂, -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₁-C₁₀)alcoxi, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -(OCH₂CH₂)_s-OH, CN, -NH-SO₂R⁹, -heteroaril de (5 a 12-miembros), o (heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alcoxi”

Para soporte, se hace referencia particularmente a los siguientes compuestos ejemplificados:

Compuesto	Sustituyente X	Significados de X que están soportados
12	OH	OH
63	CH ₂ CHOH-CH ₂ OH	dihidroxi(C ₁ -C ₆)alquil-
4/19	F/Br	halógeno
10	NH ₂	NH ₂
17	NH-COCH ₃	NR ² (C=O)R ¹²
21	CONH ₂	CONR ¹² R ¹³
71	COOH	COOH
59	OCH ₂ -COOH	O-(C ₁ -C ₆)alquil-COOH
61	OCH ₂ -CONH ₂	O-(C ₁ -C ₆)alquil-CONH ₂
3	CH=CH ₂	(C ₂ -C ₁₀)alquénil
5	OCH ₃	(C ₁ -C ₁₀)alcoxi
35	(O(CH ₂) ₂) ₃ OCH ₃	(OCH ₂ CH ₂) _s -O(C ₁ -C ₆)alquil
1	O(CH ₂) ₂ OH	(OCH ₂ CH ₂) _s -OH
69	CN	CN
16	NHSO ₂ CH ₃	NH-SO ₂ R ⁹
70	Tetrazol	heteroaril de (5 a 12- miembros)
60	OCH ₂ -tetrazol	(heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C ₁ -C ₆)alcoxi

El sustituyente que significa "hidroxi(C₁-C₆)alquil" se debe considerar como una generalización razonable del sustituyente que significa "dihidroxi(C₁-C₆)alquil", que está soportado por datos experimentales. Los grupos "(C₁-C₁₀)alquil" y "(C₂-C₁₀)alquénil" se pueden considerar como generalizaciones permitidas de los grupos "(C₂-C₁₀)alquénil" y "(C₁-C₁₀) alcoxi", los cuales están soportados por los compuestos ejemplificados, como se

indica arriba. Lo mismo aplica para los grupos "(C₁-C₆)alquil-CONH₂" y "(C₁-C₆)alquil-COOH", respectivamente.

b) Sustituyente Q

Los siguientes significados de Q están soportados por datos experimentales o se consideran como una generalización razonable de los mismos:

"OH, -(C₁-C₁₀)alcoxi, -(C₁-C₁₀)alquil, -aril de (5 a 12-miembros), -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -O-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷, o -O-(C₁-C₆)alquil-C(O)NR⁹R¹⁰ⁿ"

Como soporte, se hace referencia particularmente a los siguientes compuestos ejemplificados:

Compuesto	Sustituyente Q	Significados de Q que están soportados
93	OH	OH
1	OCH ₃	(C ₁ -C ₁₀)alcoxi
51	Fenil	aril de (5 a 12-miembros)
53	(O(CH ₂) ₂) ₃ OCH ₃	(OCH ₂ CH ₂) _s -O(C ₁ -C ₆)alquil

El grupo "(C₁-C₁₀)alquil" se debe considerar como una generalización razonable del grupo "(C₁-C₆)alcoxi", que está soportado por los compuestos ejemplificados como se indica arriba. Lo mismo aplica para los grupos "O-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷" o "O-(C₁-C₆)alquil-C(O)NR⁹R¹⁰ⁿ".

c) Sustituyente R¹

Los siguientes significados de R¹ están soportados por datos experimentales o se consideran como una generalización razonable de los mismos:

CAVELIER

A B O G A D O S

"hidrógeno, $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{12})$ alquenil, $-(C_2-C_{12})$ alquinil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, $-(C_3-C_{12})$ cicloalquil, $((C_3-C_{12})$ cicloalquil)- (C_1-C_6) alquil-, -heteroaril de (5 a 12 miembros) y (heteroaril de (5 a 12 miembros))- (C_1-C_6) alquil-; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_6)$ alquil, $-COOR^7$, y $-CONR^9R^{10}$ "

Como soporte, se hace referencia particularmente a los siguientes compuestos ejemplificados:

Compuesto	Sustituyente R^1	Significados de R^1 que están soportados
18	H	hidrógeno
1	CH_3	(C_1-C_{10}) alquil
5	$CH_2C_3H_5$	$((C_3-C_{12})$ cicloalquil)- (C_1-C_6) alquil
95	CH_2 -tetrazol	heteroaril (5 a 12 miembros))- (C_1-C_6) alquil

Los grupos " (C_3-C_{12}) cicloalquil" y "(5 a 12 miembros)-heteroaril" se pueden considerar como generalizaciones razonables de los grupos " $((C_3-C_{12})$ cicloalquil)- (C_1-C_6) alquil" y "heteroaril (5 a 12 miembros))- (C_1-C_6) alquil", los cuales están soportados por los compuestos 5 y 95, respectivamente. Adicionalmente, los grupos " (C_2-C_{12}) alquenil", " (C_2-C_{12}) alquinil" y " (C_1-C_{10}) alcoxi" se pueden considerar como una generalización razonable del grupo " (C_1-C_{10}) alquil" que está soportado por datos experimentales como se indica arriba. Por otro lado, los sustituyentes opcionales " $COOR^7$ " en donde el sustituyente R^7 es seleccionado de "hidrógeno", " $CONR^9R^{10}$ ", en donde sustituyentes R^9 y R^{10} son seleccionados como "hidrógeno" y " (C_1-C_6) alquil", se pueden considerar que están soportados por los compuestos 57 y 58, respectivamente.

d) Sustituyentes R^{3a} y R^{3b}

Los siguientes significados de R^{3a} y R^{3b} están soportados por datos experimentales o se consideran como una generalización razonable de los mismos:

"hidrógeno, -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₁-C₁₀)alcoxi, hidroxi(C₁-C₆)alquil-, -(C₁-C₆)alquil-C(=O)-(C₁-C₆)alcoxi, -(C₁-C₆)alquil-CN, -(C₁-C₆)alquil-COOR⁷, o (aril de (5 a 12 miembros)-(C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₆)alquil"

Como soporte, se hace referencia particularmente a los siguientes compuestos ejemplificados:

Compuesto	Sustituyente R ^{3a} /R ^{3b}	Significados de R ^{3a} /R ^{3b} que están soportados
1	H/H	hidrógeno
R-47	CH ₂ OH	hidroxi(C ₁ -C ₆)alquil
87	H/(CH ₂) ₂ -COOCH ₂ CH ₃	(C ₁ -C ₆)alquil-C(=O)- (C ₁ -C ₆)alcoxi, (C ₁ -C ₆)alquil-COOR ⁷
88	H/CH ₂ -CN	(C ₁ -C ₆)alquil-CN
92	H/CH ₂ OCH ₂ -fenil	(aril de (5 a 12 miembros)- (C ₁ -C ₆)alcoxi-(C ₁ -C ₆)alquil

El grupo de metileno sencillo "CH₂" (por ejemplo presente en los compuestos R-47 y 88), el grupo etileno "CH₂CH₂" (por ejemplo, compuesto 87) o grupo "etoxi" (por ejemplo, compuesto 87) al igual que el grupo "hidroxi-(C₁-C₆)alquil" en el compuesto R-47, son considerados como soporte suficiente para la generalización razonable correspondiente que se refiere a los grupos "(C₁-C₆)alquil" o "(C₁-C₆)alcoxi", respectivamente. Adicionalmente, los significados de los sustituyentes "(C₂-C₁₀) alquenil" y "(C₂-C₁₀)alquinil" se pueden considerar como una generalización razonable de los ejemplos.

e) Sustituyente Z

Con respecto al grupo Z, se nota que el significado de $(CH_2)_m$, en donde "m" es 1, 2 o 3 y el cual está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos (C_1-C_6) alquil, se pueden considerar que están soportados por los ejemplos de trabajo, en particular en vista del compuesto 1 (" CH_2 "), compuesto 92 (" CH_2CH_2 ") y compuesto 65 (" CH_2 sustituido con dos grupos CH_3 ").

f) Sustituyente G

Los siguientes significados de G están soportados por datos experimentales:

"O, -OCO-, NH, NR', S, SO, o SO_2 "

Como soporte, se hace referencia particularmente a los siguientes compuestos ejemplificados:

Compuesto	Sustituyente G	Significados de G que están soportados
1	O	O
49	OCO	OCO
28	NH	NH
29/30	N-SO ₂ CH ₃ /N-COCH ₃	NR
7	S	S
32	SO	SO
67	SO ₂	SO ₂

g) Sustituyente Y

Con respecto al grupo Y, se nota que el significado de $(CH_2)_n-CH$, en donde "n" es 0, 1 o 2 se puede considerar soportado por los ejemplos de trabajo, en particular en vista del compuesto 1 (n=0) y el compuesto 33 (n=1) o como una generalización razonable del

mismo (n=2). Además se nota que por ejemplo, el compuesto 5 soporta la opción de Y siendo un enlace directo.

h) Sustituyente R² y R⁸

Los siguientes significados de R² y R⁸ están soportados por datos experimentales o se consideran como una generalización razonable de los mismos:

"hidrógeno, -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₂)alquini, -(C₁-C₁₀)alcoxi, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -(CH₂CH₂O)_s-(C₁-C₆)alquil, -NH₂, -NH(C₁-C₆)alquil, -CONR⁵R⁶, -(C₁-C₆)alquil-CO-NR⁵R⁶, -COOR⁷, -(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -(C₃-C₁₂)cicloalquil, -aril de (5 a 12 miembros), (aril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alquil, o -heteroaril de (5 a 12 miembros); cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₆)alqueni, -(C₂-C₆)alquini, hidroxil(C₁-C₆)alquil, dihidroxil(C₁-C₆)alquil, -(C₁-C₆)alcoxi, ((C₁-C₆)alcoxi)CO(C₁-C₆)alcoxi, -NH₂, -CN, -OR⁴, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -(C₁-C₆)alcoxi-COOR⁷, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -NH-SO₂(C₁-C₆)alquil, -N(SO₂(C₁-C₆)alquil)₂, -C(=NH)NH₂, -NH-CO-(C₁-C₆)alquil, -NH-CO-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁-C₆)alquil, -NH-C(=O)-aril de (5 a 12 miembros), -NH-(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -NH-C(=O)-(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -aril de (5 a 12-miembros), -NH-(C₁-C₆)alquilC(O)-NR⁵R⁶, -C(O)NH-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷, -heteroaril de (5 a 12 miembros) y (heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alquil"

Como soporte, se hace referencia particularmente a los siguientes compuestos ejemplificados:

Compuesto	Sustituyente R ² /R ⁸	Significados de R ² /R ⁸ que están soportados
1	H/fenil	hidrógeno
77/79	NH ₂ /CH ₃ , NH ₂ /iPr	(C ₁ -C ₁₀)alquil
33	H/(O(CH ₂) ₂) ₂ -OCH ₃	(OCH ₂ CH ₂) _s -O(C ₁ -C ₆)alquil

	(Y=CH ₂ CH)	
33	((CH ₂) ₂ O) ₃ -CH ₃ /absent (Y= enlace directo)	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ -(C ₁ -C ₆)alquil
49	NH ₂ /CH ₂ fenil	NH ₂
		NH(C ₁ -C ₆)alquil,
44	H/CONH ₂ (Y=CH)	CONR ⁵ R ⁶
44	CH ₂ -CONH ₂ /absent (Y= enlace directo)	(C ₁ -C ₆)alquil-CO-NR ⁵ R ⁶
42	H/COOH (Y=CH)	COOR ⁷
42	CH ₂ -COOH/absent (Y= enlace directo)	(C ₁ -C ₆)alquil-CO-OR ⁷
1	H/fenil	aril de (5 a 12 miembros)
49	NH ₂ /CH ₂ fenil	aril de (5 a 12 miembros))- (C ₁ -C ₆)alquil
9,7	H/2-tio-2,4-diazol, H/benzotiazol	heteroaril de (5 a 12 miembros)
55	CH ₂ -1,2-oxizol/ausente	(heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C ₁ -C ₆)alquil

Además de los sustituyentes indicados arriba “(C₁-C₆) alcoxi”, “(C₃-C₁₂)cicloalquil” y “(C₂-C₁₂)alquinil” se pueden considerar como una generalización razonable de “(C₁-C₁₀)alquil”. Por otro lado, el grupo “NH(C₁-C₆)alquil” se considera como una generalización razonable del grupo “NH₂” y por ende se ha mantenido en la definición de R² y R⁸.

Se desea enfatizar que un número de sustituyentes con los cuales los sustituyentes R² y R⁸ se pueden sustituir; también están soportados por datos experimentales proporcionados en la descripción de la solicitud. Ahora en las reivindicaciones se proporciona una selección de sustituyentes que pueden ser considerados como que están soportados o que son una generalización razonable. Al respecto, se hace referencia a los siguientes ejemplos de compuestos ejemplificados.

El sustituyente opcional "OH" de los sustituyentes R²/R⁸ está soportado por el compuesto 68 de la descripción. Los sustituyentes opcionales "(C₁-C₆)alquil", "halo", "hidroxil(C₁-C₆)alquil" y "dihidroxil(C₁-C₆)alquil" de los sustituyentes R²/R⁸ se pueden considerar como soportados por el grupo "CH₃" correspondiente, presente en el compuesto 24, por el grupo "Br" correspondiente en el compuesto R-23, por el grupo "CH₂OH" correspondiente del compuesto R-63 y por el grupo "CH(OH)CH₂OH" correspondiente del compuestos 97, respectivamente.

Adicionalmente, los sustituyentes opcionales "(C₁-C₆)alcoxi-CO-(C₁-C₆)alcoxi", "NH₂", "(C₁-C₆)alcoxi" y "CN" de los sustituyentes R²/R⁸, se pueden considerar soportados por los compuestos correspondientes 39, R-24, 33 y R-42. Con respecto al sustituyente opcional OR⁴ para los sustituyentes R²/R⁸, se nota que R⁴ puede ser seleccionado como "(C₁-C₆)alquil" como está soportado por el compuesto 33.

El sustituyente opcional CONR⁵R⁶ de los sustituyentes R²/R⁸, en donde R⁵ y R⁶ son seleccionados como "hidrógeno" y "(C₁-C₆)alquil" están soportados por los compuestos 75, 43 y R-58, respectivamente. Los grupos "(C₁-C₆)alcoxi-COOR⁷", "(C₁-C₆)alquil-COOR⁷" y "COOR⁷" en la lista de sustituyentes opcionales de los sustituyentes R²/R⁸ están soportados por los compuestos 39, 46 y R-57, respectivamente. Adicionalmente, se nota que la opción del sustituyente R⁷ siendo seleccionado como "hidrógeno" o "(C₁-C₆) alquil" están soportadas por los ejemplos correspondientes. Lo mismo aplica para el grupo opcional "(C₁-C₆) alquil-CONR⁵R⁶" de los sustituyentes R² y R⁸ que están soportados por el compuesto 83.

Por otro lado, el grupo "(OCH₂CH₂)_s-O(C₁C₆)alquil" de los sustituyentes opcionales de los sustituyentes R²/R⁸, en donde el parámetro "s" es seleccionado como 3 o 5, está soportado por los compuestos correspondientes 37 y 38, respectivamente. Los sustituyentes opcionales "NH₂SO₂(C₁-C₆)alquil", "N(SO₂(C₁-C₆)alquil)₂", "C(=NH)NH₂", "NHCO(C₁-C₆)alquil", "NHCONH₂", "NHCONH(C₁-C₆)alquil", "NHCO-aril de (5 a 12 miembros)", "NH-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷", "CONH-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷", "NHCO-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷" y "NH-(C₁-C₆)alquilCONR⁵R⁶" para los sustituyentes R²/R⁸ están soportados por los compuestos 64, 62, 66, 72, 48, 91, 74, 50 y R-58, respectivamente.

Los sustituyentes “aril de (5 a 12 miembros)”, “heteroaril de (5 a 12 miembros)” y “(heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alquil” están soportados por los compuestos 49, 5 y 54, respectivamente.

En este punto es importante recordar que de acuerdo con el “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho: “(...) se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, pero no se trata de requerir para que restrinja sólo a los ejemplos” (énfasis añadido). Por ende, ya que todas las definiciones de los sustituyentes que se mantuvieron en el nuevo pliego reivindicatorio están claramente soportadas por los ejemplos de la presente solicitud o se pueden considerar como una generalización razonable de los mismos, se considera superada la objeción del Examinador.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, todas las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, debido a que se han superado las objeciones formuladas por su Despacho y que se cumple con los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486, se solicita amablemente aceptar este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud

De acuerdo con el artículo 16, de la Dec. 486 de la Comunidad Andina, el cual se refiere a la novedad de la invención se establece que:

“Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

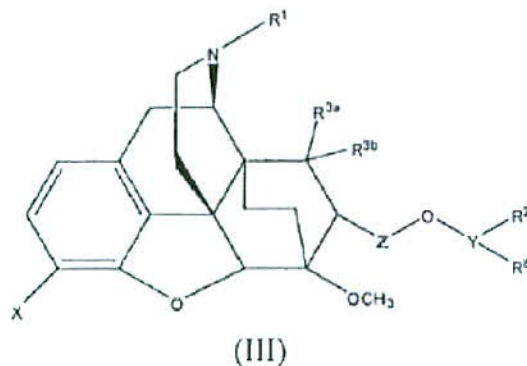
El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.”

El método mediante el cual se evalúa la novedad de una invención, es a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, para que una invención se objete por novedad, es porque sus características esenciales son **exactamente iguales** a las de un documento del estado de la técnica. Por lo tanto **en caso que llegue a existir al menos una diferencia entre dicha comparación**, se afirma que la invención **SI** cumple con el requisito de novedad.

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

De acuerdo con el examinador, la materia de la presente solicitud supuestamente no tiene novedad en vista del documento D1.

Como se explicará a continuación, la fórmula general que se sobrelapaba entre la fórmula general definida en el documento D1 y la presente solicitud, ha sido excluida de las condiciones que contienen la nueva reivindicación 1. El documento D1 divulga entre otros, compuestos de Fórmula III como se muestra a continuación.



En vista del hecho de que la fórmula general III del documento D1 es similar a la fórmula general I de la presente invención, es evidente que un sobrelapamiento entre las dos fórmulas generales solo estaría presente si la definición de X, Y, Z, R¹, R³ᵃ/R³ᵇ y R²/R⁴ se sobrelapan y si las definiciones de Q y G para la Fórmula general I de la presente invención soportaran el grupo metoxi y el grupo de oxígeno en la misma posición en la Fórmula general III de D1.

Sin embargo, un solapamiento entre las fórmulas generales ha sido excluido en la reivindicación 1 de la presente solicitud porque se proporcionan condiciones que específicamente limitan la selección de sustituyentes en el caso en que X es OH o $-(C_1-C_6)$ alcoxi, Q es OMe, Z está sin sustituir y G es O.

De acuerdo con la condición (a-i), la definición del sustituyente R^1 está limitado a hidrógeno, (C_1-C_{10}) alcoxi o tetrazolil- (C_1-C_6) alquil, que están opcionalmente sustituidos. Estas opciones para R^1 no están soportadas por la definición correspondiente de R^1 en el documento D1.

La condición (a-ii) limita la definición del sustituyente R^1 a sustituyentes específicos, que están obligatoriamente sustituidos por $-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷, COOR⁷, NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰ y SR¹¹ proporcionado que NR⁹R¹⁰ es distinto a NH₂ o NH (C_1-C_6) alquil y SR¹¹ es distinto a NH₂. Estos específicos sustituyentes obligatorios de R^1 no están soportadas por el sustituyente opcional correspondiente a R^1 como se define para los compuestos de D1.

De acuerdo con la condición (b-i), al menos uno de los sustituyentes R^2 y R^8 puede ser seleccionado como (C_1-C_{10}) alcoxi, $(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$ alquil o (C_1-C_6) alcoxi-COOR⁷, que son opcionalmente sustituidos. Se nota que estas opciones para R^2 y R^8 no están soportadas por la definición de R^2 y R^8 en D1.

La condición (b-ii) define que al menos uno de los sustituyentes R^2 y R^8 es seleccionado de un número de sustituyentes, que están obligatoriamente sustituidos por otros sustituyentes, que no están soportadas por los sustituyentes opcionales correspondientes a R^2 y R^8 como se define en D1.

De acuerdo con la condición (b-iii), al menos uno de los sustituyentes R^2 y R^8 es seleccionado de (C_1-C_{10}) alquil, (C_2-C_{12}) alquenil y (C_2-C_{12}) alquinil que son obligatoriamente sustituidos por otros sustituyentes, que no están soportadas por los sustituyentes opcionales correspondientes a R^2 y R^8 como se define en D1.

Consideraciones similares aplican a la condición (b-iv) que corresponde ahora a la condición original (b-iv) como condiciones originales (b-iv), ya que se eliminaron las condiciones originales (b-iv) y (b-v). Dicha condición define que uno de los sustituyentes R^2 y R^8 es un sustituyente que no está soportada por la definición de R^2 y R^8 en D1.

Teniendo en cuenta lo anterior, un solapamiento ha sido excluido entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente solicitud, para que los compuestos de la reivindicación 1 sean novedosos sobre el documento D1. Adicionalmente, se enfatiza que ninguno de los compuestos ejemplificados en D1 está dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente solicitud. Por ende, la materia de la presente solicitud es novedosa en vista del documento D1.

3.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si

una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

El problema técnico de la presente invención es proporcionar compuestos análogos de buprenorfina útiles para tratar una variedad de condiciones, incluyendo dolor, en particular el dolor crónico y constipación (página 5, líneas 26 a 28 de la descripción de la presente solicitud).

El problema se soluciona por la proporción de compuestos novedosos análogos de buprenorfina como se definen en la presente solicitud. Las estructuras de los compuestos de Fórmula I de la presente solicitud no son derivados de manera obvia a partir de los compuestos divulgados en el estado de la técnica. En particular, no se hubiera podido asumir que compuestos que difieren estructuralmente de la buprenorfina como tal y de otros compuestos análogos de la buprenorfina descritos en el estado de la técnica, exhibiría todavía afinidad por receptores de opioides y PRL-1 o que ciertas modificaciones incluso resultarían en una afinidad mejorada.

Con respecto al documento D1, se nota que D1 no ofrece ninguna motivación o sugerencia específica a la persona versada en la materia para modificar los compuestos divulgados en dicho documento de la forma que se requeriría para lograr cualquiera de los compuestos reclamados en la presente. Por el contrario, la persona versada en la materia en vista del punto central del documento D1 que es X siendo $-OCH_3$ y Q siendo $-OCH_3$, estaría mucho menos motivada en modificar las posiciones X y Q para lograr muchos de

los actuales compuestos reclamados (por ejemplo, compuestos 1, 2, 3, 4, 8, 10, 11, 15-17, 19-23 y etc...).

Con respecto a algunos de los compuestos de la presente solicitud que tiene X siendo $-\text{OCH}_3$ y Q siendo $-\text{OCH}_3$, las modificaciones requeridas en los compuestos del documento D1 involucran múltiples variables, que de hecho van más allá de la experimentación de rutina basado en las enseñanzas del documento D1; ninguna expectativa razonable de éxito ha sido ofrecida por el documento D1 a la persona versada en la materia para llegar a los compuestos de la presente solicitud (que tiene actividades similares o incluso mejores).

En ausencia de una retrospectiva inapropiada a partir de la presente solicitud en sí, uno no podría incluso imaginar los compuestos de la presente solicitud basado en las enseñanzas del estado de la técnica, mucho menos llegar a la presente invención sin alguna expectativa razonable de éxito.

Adicionalmente, se ha encontrado sorprendentemente que ciertas variaciones de sustituyentes de los compuestos de la presente invención resultan en incluso una mejor afinidad de unión al receptor comparado con compuestos similares divulgados en D1. A este respecto se hace referencia a los siguientes compuestos.

En contraste al compuesto 6 del documento D1 (página 111 de D1), el cual exhibe un K_i de 532nM en el receptor ORL-1, el compuesto 15 de la presente solicitud exhibe un K_i reducido de 330.88 nM en el receptor ORL-1. Este efecto ventajoso se puede atribuir a la diferencia estructural de los compuestos en términos del sustituyente X, el cual es OCH_3 en el compuesto de D1 y F en el compuesto 15 de la presente solicitud.

Otro ejemplo es la actividad mejorada del compuesto 4 de la presente solicitud (K_i es 286.22 nM en el receptor ORL-1) comparado con el compuestos 11 de D1 (K_i es 569 nM en el ORL-1), lo cual también se puede atribuir a la variación del sustituyente X.

Adicionalmente, el compuesto 76 de la presente solicitud (K_i es 0.34 nM en el receptor μ y 0.10 nM en el receptor κ) exhibe un K_i bajo comparado con el compuesto 6 de D1 (K_i es 2.0 nM en el receptor μ y K_i es 0.12 nM en el receptor κ) que también se puede atribuir al sustituyente X siendo elegido en el compuesto de la presente solicitud como $C(=O)-NH_2$ en vez de OCH_3 .

Otro ejemplo es el compuesto 28 de la presente solicitud (K_i es 147 nM en el receptor ORL-1) comparado con el compuesto 6 de Ref-1 (K_i es 532 nM en el receptor ORL-1) en donde la diferencia en términos de la actividad se puede atribuir a las selecciones del sustituyente G siendo NH y sustituyente X siendo OH en los compuestos de la presente solicitud.

De acuerdo con el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho, cuando no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución del estado de la técnica más cercano a fin de llegar a la invención reclamada, la invención no es obvia. Como se ha demostrado anteriormente el documento D1 no indica ninguna sugerencia o motivación para que la persona versada en la materia hubiera hecho las modificaciones a la estructura de los compuestos de D1 y así poder lograr los compuestos de la presente solicitud. Adicionalmente, es importante resaltar que muchos de estos compuestos mostraron una actividad mejorada que no era de esperarse. Como se demostró anteriormente y lo cual es un indicio de la altura inventiva de la presente invención.

Por lo tanto, las variaciones de los sustituyentes que están soportadas por los compuestos de la presente invención comparados con los compuestos del documento D1 pueden resultar en una actividad mejorada de los compuestos y no estaban sugeridos por las enseñanzas de D1. Por ende, los compuestos de la presente invención no son solamente novedosos sino que además tienen altura inventiva.

3.4 Conclusiones

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas. Con respecto al nivel inventivo, consideramos que como se reconoce por el Examinador la materia del nuevo pliego reivindicatorio demuestra que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, ya que la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 3386, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

Señor Director,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

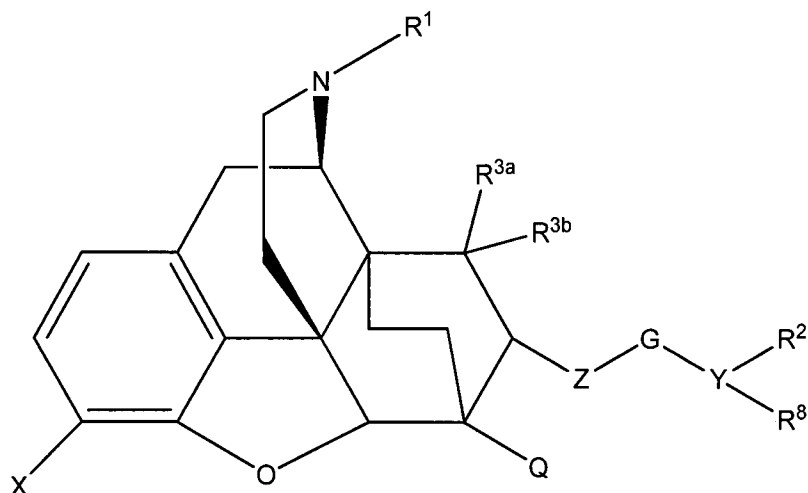
C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

man COLO-15004-0841-005-7
FBJ\FBJ\ID-266808\WPC15004
No. M-2014-266808\FBJ

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la Fórmula I:



(I)

Donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{12})$ alquenil, $-(C_2-C_{12})$ alquinil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, $-(C_3-C_{12})$ cicloalquil, $((C_3-C_{12})$ cicloalquil) $-(C_1-C_6)$ alquil-, $-($ heteroaril de (5 a 12 miembros) y (heteroaril de (5 a 12 miembros)) $-(C_1-C_6)$ alquil-; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_6)$ alquil, $-COOR^7$, y $-CONR^9R^{10}$;

R^2 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{12})$ alquinil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$ alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$ alquil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alquil, $-CONR^5R^6$, $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-NR⁵R⁶, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-OR⁷, $-(C_3-C_{12})$ cicloalquil, $-$ aril de (5 a 12 miembros), $($ aril de (5 a 12 miembros)) $-(C_1-C_6)$ alquil-, o $-($ heteroaril de (5 a 12 miembros)) $-(C_1-C_6)$ alquil-, o $-($ heteroaril de (5 a 12 miembros)); cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, halo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, hidroxil (C_1-C_6) alquil-, dihidroxil (C_1-C_6) alquil-, $-(C_1-C_6)$ alcoxi, $((C_1-C_6)$ alcoxi)CO (C_1-C_6) alcoxi-, $-NH_2$, $-CN$, $-OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-OR⁷,

$-(C_1-C_6)\text{alcoxi}-COOR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-NH-SO_2(C_1-C_6)\text{alquil}$,
 $-N(SO_2(C_1-C_6)\text{alquil})_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-CO-(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-NH-CO-NH_2$,
 $-NH-C(=O)-NH-(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-NH-C(=O)-\text{aril de (5 a 12 miembros)}$,
 $-NH-(C_1-C_6)\text{alquil}-CO-OR^7$, $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)\text{alquil}-CO-OR^7$,
 $-\text{aril de (5 a 12-miembros)}$, $-NH-(C_1-C_6)\text{alquil}C(O)-NR^5R^6$,
 $-C(O)NH-(C_1-C_6)\text{alquil}-COOR^7$,
 $-\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)}$ y $(\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)})-(C_1-C_6)\text{alquil}-$;

En donde al menos uno de R^2 y R^8 es $-(C_1-C_{10})\text{alquil}$, $-(C_2-C_{12})\text{alquinil}$,
 $-(C_1-C_{10})\text{alcoxi}$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)\text{alquil}$,
 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)\text{alquil}$, NH_2 , $-NH(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-CONR^5R^6$, $-(C_1-C_6)\text{alquil}-C(=O)-NR^5R^6$,
 $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)\text{alquil}-C(=O)-OR^7$, $-(C_3-C_{12})\text{cicloalquil}$, $-(\text{aril de (5 a 12 miembros)})$, $(\text{aril de (5 a 12 miembros)})-(C_1-C_6)\text{alquil}-$ y $-(\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)})$;
 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, halo, $-C(\text{halo})_3$,
 $-CH(\text{halo})_2$, $-CH_2(\text{halo})$, $-(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-(C_2-C_6)\text{alquenil}$, $-(C_2-C_6)\text{alquinil}$,
 hidroxil $(C_1-C_6)\text{alquil}-$, dihidroxil $(C_1-C_6)\text{alquil}-$, $-(C_1-C_6)\text{alcoxi}$,
 $((C_1-C_6)\text{alcoxi})CO(C_1-C_6)\text{alcoxi}-$, NH_2 , CN, OR^4 , $-CONR^5R^6$,
 $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)\text{alquil}-C(=O)-OR^7$, $-(C_1-C_6)\text{alcoxi}-COOR^7$,
 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-NH-SO_2(C_1-C_6)\text{alquil}-$,
 $-N(SO_2(C_1-C_6)\text{alquil})_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)\text{alquil}$,
 $-NH-C(=O)-NH_2$, $-NH-C(=O)-NH-(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-NH-C(=O)-\text{aril de (5 a 12 miembros)}$,
 $-NH-(C_1-C_6)\text{alquil}-C(=O)-OR^7$, $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)\text{alquil}-CO-OR^7$,
 $-(\text{aril de (5 a 12 miembros)})$, $-NH-(C_1-C_6)\text{alquil}C(O)-NR^5R^6$,
 $-C(O)NH-(C_1-C_6)\text{alquil}-COOR^7$, $-(\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)})$ y $(\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)})-(C_1-C_6)\text{alquil}$;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno,
 $-(C_1-C_{10})\text{alquil}$, $-(C_2-C_{10})\text{alquenil}$, $-(C_2-C_{10})\text{alquinil}$,
 $-(C_1-C_{10})\text{alcoxi}$, hidroxil $(C_1-C_6)\text{alquil}-$, $-(C_1-C_6)\text{alquil}-C(=O)-(C_1-C_6)\text{alcoxi}$,
 $-(C_1-C_6)\text{alquil}-CN$, $-(C_1-C_6)\text{alquil}-COOR^7$, o $(\text{aril de (5 a 12 miembros)})-(C_1-C_6)\text{alcoxi}-$
 $(C_1-C_6)\text{alquil}$;

R^4 se selecciona de $-(C_1-C_6)\text{alquil}$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-OR⁷, o (C_1-C_6) alquil-CONH;

R^7 se selecciona de hidrógeno, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_{12})$ cicloalquil, $-(C_4-C_{12})$ cicloalquenil, $((C_3-C_{12})$ cicloalquil) $-(C_1-C_6)$ alquil-, o $((C_4-C_{12})$ cicloalquenil) $-(C_1-C_6)$ alquil- ;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o $-(C_1-C_6)$ alquil;

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, o $-(C_1-C_{10})$ alquil; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -CONR⁵R⁶, -COOR⁷ y -heteroaril de (5 a 12-miembros);

G se selecciona de O, -OCO-, NH, NR', S, SO, o SO₂;

R' es -C(=O)(C₁-C₆)alquil o -SO₂(C₁-C₆)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxil(C₁-C₆)alquil-, dihidroxil(C₁-C₆)alquil-, halógeno, -NH₂, -NR²(C=O)R¹², -CONR¹²R¹³, $-(C_1-C_6)$ alquil-CONH₂, $-(C_1-C_6)$ alquil-COOH, -COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-CONH₂, $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{10})$ alquenil, $-(C_2-C_{10})$ alquinil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$ alquil, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$, CN, -NH-SO₂R⁹, -heteroaril de (5 a 12-miembros), o (heteroaril de (5 a 12 miembros)) $-(C_1-C_6)$ alcoxi;

Q se selecciona de OH, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, $-(C_1-C_{10})$ alquil, -aril de (5 a 12-miembros), $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$ alquil, -O-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷, o -O-(C₁-C₆)alquil-C(O)NR⁹R¹⁰;

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

Y es $-(CH_2)_n-CH$ o es un enlace directo, siempre y cuando Y sea un enlace directo entonces R⁸ está ausente;

m es un entero 1, 2 o 3;

n es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

siempre que cuando X sea OH o $-(C_1-C_6)$ alcoxi, Q es OMe, Z no está sustituido, y G es O, entonces ya sea:

a) R^1 se selecciona de;

- i. hidrógeno, o (C_1-C_{10}) alcoxi o tetrazolil- (C_1-C_6) alquil cualquier de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_6)$ alquil, $-COOR^7$ y $-CONR^9R^{10}$; o
- ii. $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{12})$ alquenil, $-(C_2-C_{12})$ alquinil, $-(C_3-C_{12})$ cicloalquil, $((C_3-C_{12})$ cicloalquil)- (C_1-C_6) alquil-, -heteroaril de (5 a 12-miembros), o heteroaril de (5 a 12-miembros)- (C_1-C_6) alquil; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-COOR^7$, y $-CONR^9R^{10}$, siempre que NR^9R^{10} sea distinto a NH_2 o $-NH(C_1-C_6)$ alquil;

o

b) al menos uno de R^2 y R^8 se selecciona de:

- i. $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$ alquil o $-(C_1-C_6)$ alcoxi- $-COOR^7$; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, halo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, hidroxil- (C_1-C_6) alquil-, dihidroxil- (C_1-C_6) alquil-, $-(C_1-C_6)$ alcoxi, $((C_1-C_6)$ alcoxi)CO (C_1-C_6) alcoxi-, NH_2 , CN, OR^4 , $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$ alquil-CO- OR^7 , $-(C_1-C_6)$ alcoxi- $-COOR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$ alquil, $-NH-SO_2(C_1-C_6)$ alquil, $-N(SO_2(C_1-C_6)$ alquil) $_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-CO-(C_1-C_6)$ alquil, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-C(=O)-NH-(C_1-C_6)$ alquil, $-NH-C(=O)-$ aril de (5 a 12 miembros), $-NH-(C_1-C_6)$ alquil-CO- OR^7 , $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)$ alquil-CO- OR^7 , -aril de (5 a 12-miembros),

-NH-(C₁-C₆)alquilC(O)-NR⁵R⁶, -C(O)NH-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷, -heteroaril de (5 a 12-miembros) y (heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alquil; o

ii. -(C₁-C₆)alquil-COOR⁷, -(C₃-C₁₂)cicloalquil, -aril de (5 a 12-miembros), (aril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alquil-, o -heteroaril de (5 a 12 miembros; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -CONHR⁶, dihidroxi(C₁-C₆)alquil-, -(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -(C₁-C₆)alcoxi-COOR⁷, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -NH-SO₂(C₁-C₆)alquil, -N(SO₂(C₁-C₆)alquil)₂, -C(=NH)NH₂, -NH-CO-(C₁-C₆)alquil, -NH-CO-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁-C₆)alquil, -NH-C(=O)-aril de (5 a 12 miembros), -NH-(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -NH-C(=O)-(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -NH-(C₁-C₆)alquilC(O)-NR⁵R⁶, -C(O)NH-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷ -heteroaril de (5 a 12-miembros) y (heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alquil-; o

iii. -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₂)alquenil, o -(C₂-C₁₂)alquinil, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -CONHR⁶, -(C₁-C₆)alcoxi-COOR⁷, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -NH-SO₂(C₁-C₆)alquil, -N(SO₂(C₁-C₆)alquil)₂, -C(=NH)NH₂, -NH-CO-(C₁-C₆)alquil, -NH-CO-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁-C₆)alquil, -NH-C(=O)-aril de (5 a 12 miembros), -NH-(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -NH-C(=O)-(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -NH-(C₁-C₆)alquilC(O)-NR⁵R⁶, y -C(O)NH-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷; o

iv. -C(=O)NH₂ o -(C₁-C₆)alquil-C(=O)NH₂;

c) al menos uno de R^{3a} o R^{3b} se selecciona independientemente de $-(C_7-C_{10})$ alquil, $-(C_7-C_{10})$ alquenil, $-(C_7-C_{10})$ alquinil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, $-(C_1-C_6)$ alquil-C(=O)-(C₁-C₆)alcoxi, $-(C_1-C_6)$ alquil-CN, $-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷, (aril de (5 a 12 miembros))- (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquil-; o

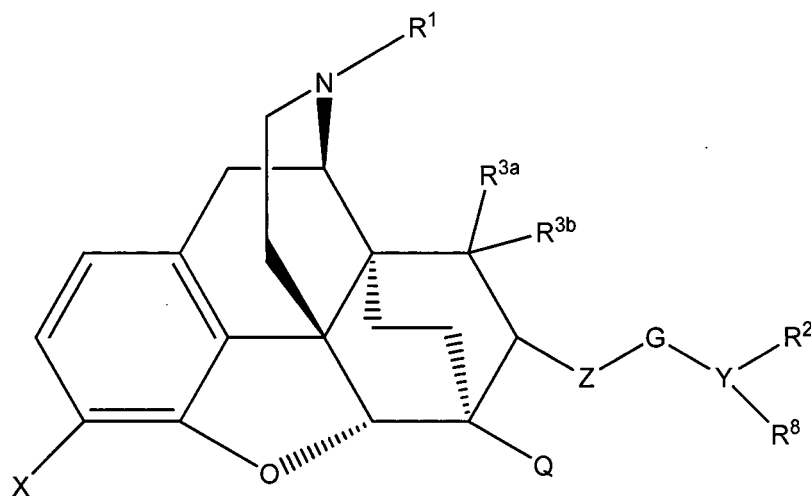
siempre que cuando X sea OH o $-(C_1-C_6)$ alcoxi, Q sea OMe, R^{3a} y R^{3b} sean ambos hidrógeno, Z esté sustituido, G sea O, e Y sea un enlace directo, entonces R^2 es distinto a hidrógeno,

en donde "aril de (5 a 12 miembros)" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene 5 a 12 átomos de carbono, incluyendo ambos sistemas de anillos mono y bicíclico, y

en donde "heteroaril de (5 a 12 miembros)" significa un anillo aromático heterocíclico de 5 a 12 miembros, incluyendo ambos sistemas de anillos mono y bicíclico, donde al menos un átomo de carbono es reemplazado con un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y sulfuro,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

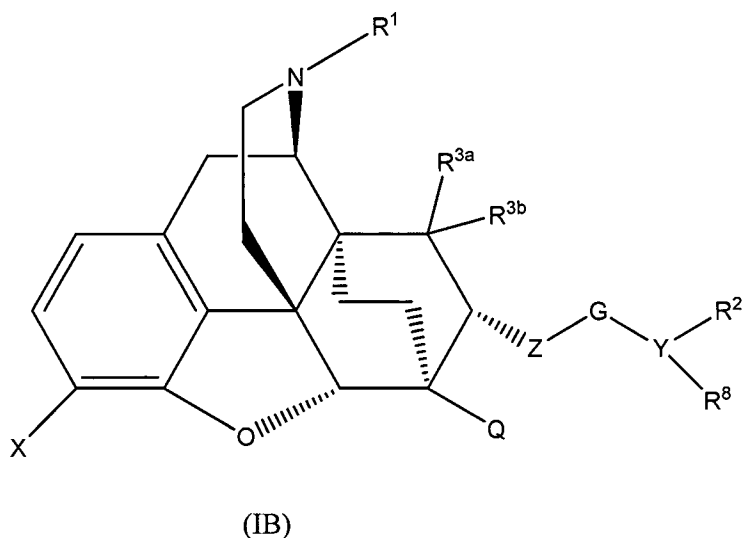
2. Un compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque tiene la fórmula general IA:



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

y que preferentemente tiene la fórmula general IB:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO porque R^1 se selecciona de hidrógeno, $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{12})$ alquenil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, $-(C_3-C_{12})$ cicloalquil, $((C_3-C_{12})$ cicloalquil)- (C_1-C_6) alquil-, o (heteroaril de (5 a 12 miembros))- (C_1-C_6) alquil-, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_6)$ alquil, $-COOR^7$, y $-CONR^9R^{10}$, y donde preferentemente R_1 se selecciona de hidrógeno, (C_1-C_{10}) alquil, $-(C_2-C_{12})$ alquenil, $((C_3-C_{12})$ cicloalquil)- (C_1-C_6) alquil-, o tetrazolil- (C_1-C_6) alquil-, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-CONR^9R^{10}$, y $COOR^7$; y donde con mayor preferencia el sustituyente opcional de R_1 se selecciona de 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-CONH_2$, y $-COOH$, y aún con mayor preferencia R_1 se selecciona de hidrógeno, metil, ciclopropilmetil, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2C(O)OH$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2C(O)NH_2$, o $-CH_2$ -tetrazolil.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque G se selecciona del grupo que consiste en -O-, -OCO-, NH, NR', S, SO, y SO₂; y R' es -C(=O)(C₁-C₆)alquil o -SO₂(C₁-C₆)alquil; y donde preferentemente cuando G es -NH; o
G es -NR'- y R' es -C(=O)(C₁-C₆)alquil o -SO₂(C₁-C₆)alquil,
y preferentemente es -C(=O)CH₃ o -SO₂CH₃.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque Q se selecciona de -OH, -(C₁-C₁₀)alcoxi, -(aril de (5 a 12 miembros)), -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -O-(C₁-C₆)alquil-COOR⁷, -O-(C₁-C₆)alquil, o -C(O)NR⁹R¹⁰, y donde preferentemente,

a) Q se selecciona de -OH o OCH₃; o

b) Q es-(aril de (5 a 12 miembros)), y con mayor preferencia Q es fenil; o

c) Q es -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, y s se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7, y con mayor preferencia, Q es -(OCH₂CH₂)₅OCH₃ o -(OCH₂CH₂)₃OCH₃.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 CARACTERIZADO porque X se selecciona de -OH, hidroxil(C₁-C₆)alquil-, dihidroxil(C₁-C₆)alquil-, halógeno, -NH₂, -NR²(C=O)R¹², CONR¹²R¹³, -(C₁-C₆)alquil-CONH₂, -(C₁-C₆)alquil-COOH, -COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-CONH₂, -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₁-C₁₀)alcoxi, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -(OCH₂CH₂)_s-OH, -CN, -NH-SO₂R⁹, -(heteroaril de (5 a 12 miembros)), o (heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alcoxi; y donde preferentemente

X se selecciona de -OH, hidroxil(C₁-C₆)alquil-, dihidroxil(C₁-C₆)alquil-, halógeno, -NH₂, -NR²(C=O)R¹², CONR¹²R¹³, -(C₁-C₆)alquil-CONH₂, -(C₁-C₆)alquil-COOH, -COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-

COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-CONH₂, -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₁-C₁₀)alcoxi, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -(OCH₂CH₂)_s-OH, -CN, -NH-SO₂R⁹, -(heteroaril de (5 a 12 miembros), o (heteroaril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alcoxi-; y donde con mayor preferencia

X se selecciona de -OH, hidroxil(C₁-C₆)alquil-, dihidroxil(C₁-C₆)alquil-, halógeno, -NH₂, -NR²(C=O)R¹², CONR¹²R¹³, -COOH, -O-(C₁-C₆)alquil-CONH₂, -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₁-C₁₀)alcoxi, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -(OCH₂CH₂)_s-OH, -CN, -NH-SO₂R⁹, o -(heteroaril de (5 a 12 miembros); y aún con mayor preferencia

X se selecciona de -OH, -OCH₃, -F, -Br, -COOH, -CONH₂, -OCH₂CH₂OH, -CH=CH₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CH₃, -CN, -(OCH₂CH₂)_sOCH₃ donde s se selecciona de 1, 2, 3, 4 o 5, -OCH₂-tetrazolil, -OCH₂C(O)NH₂, -tetrazolil, o -NH₂.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 CARACTERIZADO porque R² y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₂)alquinil, -(C₁-C₁₀)alcoxi, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -(CH₂CH₂O)_s-(C₁-C₆)alquil, NH₂, -NH(C₁-C₆)alquil, -CONR⁵R⁶, -(C₁-C₆)alquil-CO-NR⁵R⁶, -COOR⁷, -(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -(C₃-C₁₂)cicloalquil, -(aril de (5 a 12 miembros), (aril de (5 a 12 miembros))-(C₁-C₆)alquil-, o -(heteroaril de (5 a 12 miembros); cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, halo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₆)alquenil, -(C₂-C₆)alquinil, hidroxil(C₁-C₆)alquil-, dihidroxil(C₁-C₆)alquil-, -(C₁-C₆)alcoxi, ((C₁-C₆)alcoxi)CO(C₁-C₆)alcoxi-, NH₂, CN, OR⁴, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -(C₁-C₆)alcoxi-COOR⁷, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil, -NH-SO₂(C₁-C₆)alquil, -N(SO₂(C₁-C₆)alquil)₂, -C(=NH)NH₂, -NH-CO-(C₁-C₆)alquil, -NH-CO-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁-C₆)alquil, -NH-C(=O)-aril de (5 a 12 miembros), -NH-(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -NH-C(=O)-(C₁-C₆)alquil-CO-OR⁷, -(aril

de (5 a 12 miembros), $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilC}(\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{COOR}^7$, $-(\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)})$ y $(\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque $-\text{Y}(\text{R}^2)(\text{R}^8)$ es

a) $-\text{aril de (5 a 12 miembros)}$ o $-\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de $-\text{OH}$, halo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, dihidroxi $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{CO}-\text{OR}^7$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}-\text{COOR}^7$, $-(\text{aril de (5 a 12 miembros)})$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NH}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-\text{N}(\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{aril de (5 a 12 miembros)}$, $(\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{COOR}^7$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxiC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{COOR}^7$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{CO}-\text{OR}^7$, o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{CO}-\text{OR}^7$; o

b) $-\text{CH}_2-\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)}$ o $-\text{CH}_2-\text{aril de (5 a 12 miembros)}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de $-\text{OH}$, halo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, dihidroxi $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{CO}-\text{OR}^7$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}-\text{COOR}^7$, $-(\text{aril de (5 a 12 miembros)})$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NH}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-\text{N}(\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{aril de (5 a 12 miembros)}$, $(\text{heteroaril de (5 a 12 miembros)})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{COOR}^7$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxiC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilC}(\text{O})$, NR^5R^6 , $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{COOR}^7$ o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{CO}-\text{OR}^7$.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 CARACTERIZADO porque

a) el aril de (5 a 12 miembros) en el grupo $Y(R^2)(R^8)$ se selecciona de fenil, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de $-(C_1-C_6)$ alquil, dihidroxi (C_1-C_6) alquil-, $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-OR⁷, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_1-C_6)$ alcoxi-COOR⁷, $-($ aril de (5 a 12 miembros), $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NH-SO_2(C_1-C_6)$ alquil, $-N(SO_2(C_1-C_6)$ alquil)₂, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-CO-(C_1-C_6)$ alquil, $-NH-C(=O)-$ aril de (5 a 12 miembros), (heteroaril de (5 a 12 miembros)) $-(C_1-C_6)$ alquil-, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷, $-NH-C(=O)-NH-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_1-C_6)$ alcoxiC(O)NR⁵R⁶, $-NH-(C_1-C_6)$ alquilC(O)-NR⁵R⁶, o $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷; o

b) el heteroaril de (5 a 12 miembros) en el grupo $Y(R^2)(R^8)$ se selecciona de furan, tiofeno, tiazol, diazol, tetrazol, benzotiazol, benzoxazol, benzotiazol, tiadiazol, oxazol, benzoxazol, benzotiofeno o benzofuran, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_6)$ alquil, dihidroxi (C_1-C_6) alquil-, $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-OR⁷, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_1-C_6)$ alcoxi-COOR⁷, $-($ aril de (5 a 12 miembros), $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NH-SO_2(C_1-C_6)$ alquil, $-N(SO_2(C_1-C_6)$ alquil)₂, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-CO-(C_1-C_6)$ alquil, $-NH-C(=O)-$ aril de (5 a 12 miembros), (heteroaril de (5 a 12 miembros)) $-(C_1-C_6)$ alquil-, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷, $-NH-C(=O)-NH-(C_1-C_6)$ alquil, $-NH-(C_1-C_6)$ alquilC(O)-NR⁵R⁶, y $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 CARACTERIZADO porque

a) Z es $-(CH_2)_m-$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 $-(C_1-C_6)$ alquil y m es 1 y preferentemente, z es $-C(CH_3)_2-$; o

b) Z es $-(CH_2)_m-$ y m es 2.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque Y es

a) $(CH_2)_n-CH$ y n es un entero seleccionado de 0, 1 o 2, y preferentemente n es 0 o 1; o

b) un enlace directo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO porque R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{10})$ alquenil, $-(C_2-C_{10})$ alquinil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, hidroxil (C_1-C_6) alquil-, $-(C_1-C_6)$ alquil- $C(=O)-$ (C_1-C_6) alcoxi, $-(C_1-C_6)$ alquil-CN, $-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷, o (aril de (5 a 12 miembros)- (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquil; y donde preferentemente

(i) R^{3a} y R^{3b} son cada uno hidrógeno; o

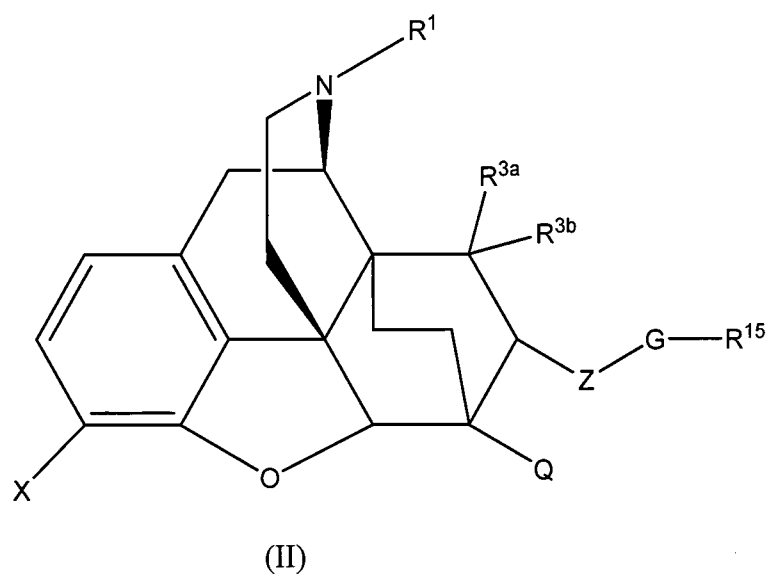
(ii) al menos uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona de $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{10})$ alquenil, $-(C_2-C_{10})$ alquinil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, hidroxil (C_1-C_6) alquil-, $-(C_1-C_6)$ alquil- $C(=O)-$ (C_1-C_6) alcoxi, $-(C_1-C_6)$ alquil-CN, $-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷, o (aril de (5 a 12 miembros)- (C_1-C_6) alcoxi- (C_1-C_6) alquil-; y donde preferentemente

al menos uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona de $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_1-C_{10})$ alcoxi, hidroxil (C_1-C_6) alquil-, $-(C_1-C_6)$ alquil- $C(=O)-$ (C_1-C_6) alcoxi, $-(C_1-C_6)$ alquil-CN, $-(C_1-C_6)$ alquil-COOR⁷; y con mayor preferencia

al menos uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona de $-(C_1-C_6)\text{alquil}-C(=O)-(C_1-C_6)\text{alcoxi}$, $-(C_1-C_6)\text{alquil}-CN$, $-(C_1-C_6)\text{alquil}-COOR^7$, o (aril de (5 a 12 miembros)- $(C_1-C_6)\text{alcoxi}$ -(C_1-C_6)alquil-; y aún con mayor preferencia

al menos uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona de $CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, CH_2CN , $CH_2CH_2C(O)OH$, o $CH_2OCH_2C_6H_4$.

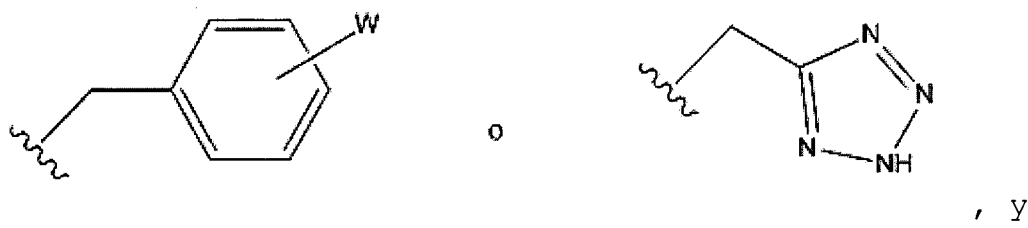
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque tiene la fórmula general II:



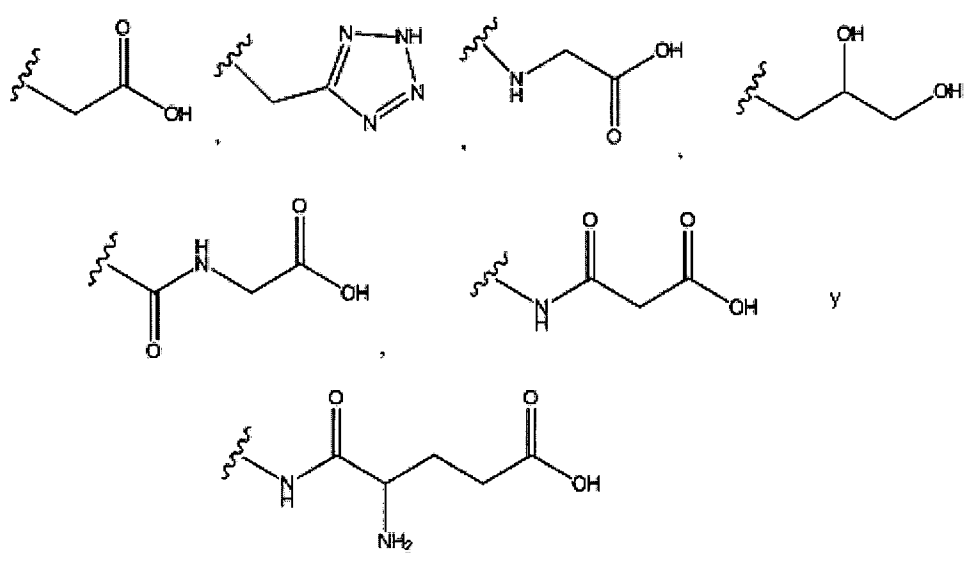
donde

(i) G es O o NH;

R^{15} se selecciona de:



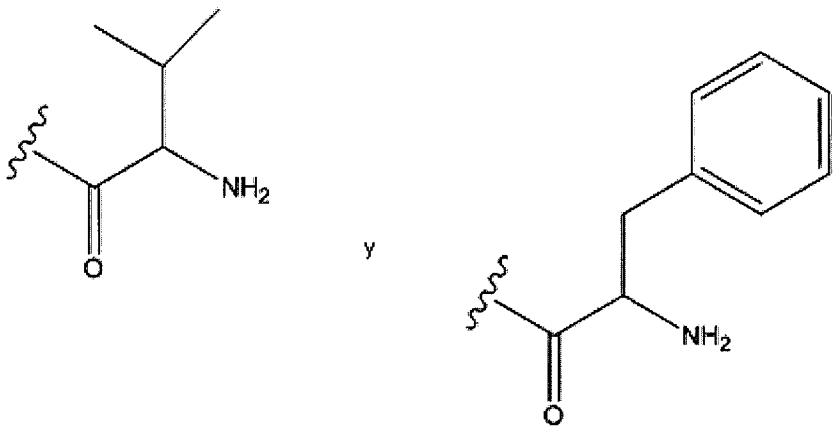
W se selecciona de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(ii) G es O;

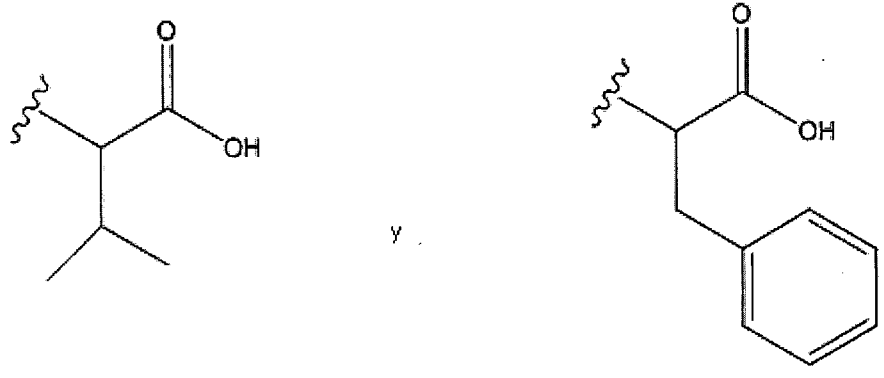
R¹⁵ se selecciona de -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(iii) G es NH;

R¹⁵ se selecciona de -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADO porque:

R¹ es CH₃ o ciclopropilmetil-;

X se selecciona de -F, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -(OCH₂CH₂)_s-O(C₁-C₆)alquil o -(OCH₂CH₂)_s-OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto, CARACTERIZADO porque se selecciona del grupo que consiste en:

2-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-metoxi-3-metil-6-((2-metilbencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol);

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amine;

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-9-vinil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-(9benciloxi)metil)-9-fluoro-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((4-(1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((benzo[d]thiazol-2-
iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-
4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((benzo[d]thiazol-2-
iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-
1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-
metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((4-(1H-imidazol-1-
il)fenoxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-
4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ol;

(4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-
dimetoxi-6-(((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-
1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-
metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-
(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-
etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-amine;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((4-(1H-imidazol-1-
il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-
1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-
metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ol;

(4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-(((3-
metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-
octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-(((1,3,4-tiadiazol-2-
il)tio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-
octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-(((1,3,4-tiadiazol-2-
il)tio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-
1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-
metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-
(ciclopropilmetil)-9-fluoro-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-
octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

N-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-
metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-
metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)methanesulfonamida;

N-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)acetamida;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-9-bromo-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carbonitrilo;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carboxamida;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ol;

Ácido (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carboxílico;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

2-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)oxi)etanol;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-6-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((benzo[d]oxazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

N-bencil-1-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metanamina;
 N-bencil-N-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil)metansulfonamida;
 N-bencil-N-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil)acetamida;
 (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((benciltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;
 (4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((bencilsulfinil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina);
 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-6-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;
 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(2,5,8,11,14,17-hexaoxaoctadecil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;
 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-9-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;
 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-9-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;
 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-6-(((4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)bencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxaahexadecan-16-iloxi)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

metil 2-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato; y

Ácido 2-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

3-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-3(4H)-il)propanamida;

Ácido 2-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil)amino)acético;

Ácido 2-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamido)acético;

2-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil)amino)acetamida;

2-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)acetamida;

Ácido 2-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético;

1-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)etano-1,2-diol;

1-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea;

(S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-3-fenilpropanoato;

Ácido 2-((3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)amino)acético;

(4R,4aS,6S,7S,7aS,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-fenil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-7-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((4-((2H-tetrazol-5-il)metil)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-7,9-dimetoxi-3-metil-6-((3-propilisoxazol-5-il)metoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

Ácido 3-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-3(4H)-il)propanoico;

Ácido 2-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-3(4H)-il)acético;

2-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-3(4H)-il)acetamida;

Ácido 2-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)oxi)acético;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-9-((2H-tetrazol-5-il)metoxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

2-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)oxi)acetamida;

N-(4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonil)methanesulfonamida;

3-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)propane-1,2-diol;

N-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)methanesulfonamida;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-(2-(benciloxi)propan-2-il)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzimidamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o

(4R,4aS,6S,7R,7aR,12bS)-6-((bencil sulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)propane-1,2-diol;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carbonitrilo;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-9-(2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

Ácido (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carboxílico;

N-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida;

metil 2-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato;

N-(3-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)benzamida;

4-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamida;

(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carboxamida;

(S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-

metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-aminopropanoato;

(S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-3-hidroxiopropanoato;

(S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-3-metilbutanoato;

(2S,3S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-3-metilpentanoato;

(S)-2-amino-N-(((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil)propanamida;

(S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-4-metilpentanoato;

(S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2,5-diamino-5-oxopentanoato;

(S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-3-fenilpropanoato;

(2S,3S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-3-metilpentanoato;

(S)-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-

metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil 2-
aminopropanoato;

etil 3-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-
3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-
4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-5-
il)propanoato;

2-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-
(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-
4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-5-
il)acetónitrilo;

Ácido 3-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-
(benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-
1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-
metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-5-il)propanoico;

Ácido 2-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-
(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-
octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-
il)metoxi)metil)fenoxi)acético;

1-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-9-
hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-
metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-3-
metilurea;

etil 3-((4*R*,4*aS*,5*S*,6*S*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-5-((benciloxi)metil)-
3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-
4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-
il)propanoato;

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-6-((benciloxi)metil)-3-
(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-
etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-ol;

N-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-
7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-
metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-
il)metoxi)metil)fenil)acetamida;

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-((2*H*-tetrazol-5-il)metil)-6-
(benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-
4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-e]isoquinolina;

Ácido 2-(3-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético;

1-(4-(((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahidro-4*a*,7-etano-4,12-metanbenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)ethane-1,2-diol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

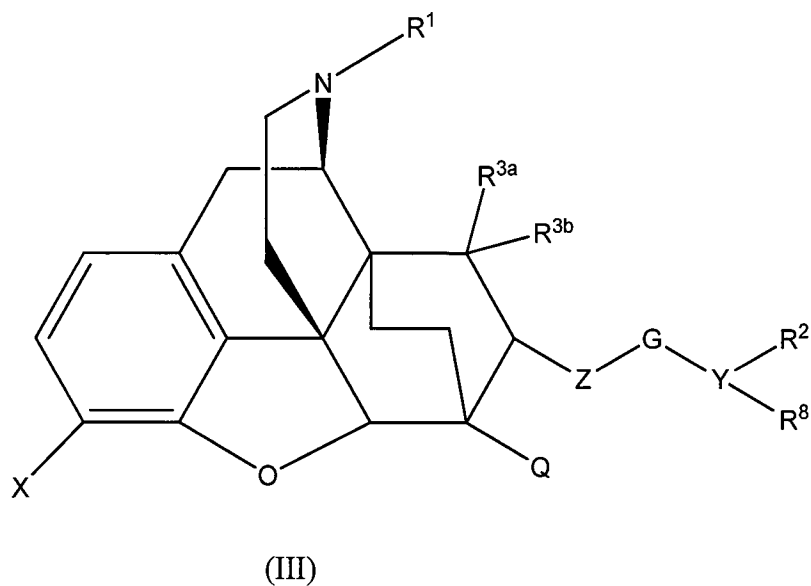
16. Un método *in vitro* para modular la función del receptor opioide en una célula, CARACTERIZADO porque comprende contactar una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donde preferentemente

(i) el compuesto modula la función del receptor μ -opioide y preferentemente, donde el compuesto actúa como un agonista en el receptor μ -opioide; o

(ii) el compuesto modula la función del receptor ORL-1 y preferentemente, donde el compuesto actúa como un antagonista en el receptor ORL-1; o

(iii) el compuesto tiene actividad dual como un agonista en el receptor μ -opioide y como un antagonista en el receptor ORL-1.

17. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la Fórmula III:



Donde

X es OH o $-(C_1-C_6)$ alcoxi;

Q es OMe;

Z es $-(CH_2)_m-$;

G es $-OCO-$;

Y es $-CH-$;

R^8 es NH_2 ;

R^2 es $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, fenil, bencil, hidroxil (C_1-C_6) alquil-, dihidroxil (C_1-C_6) alquil, $-(C_1-C_6)$ alquil- NH_2 , $-(C_1-C_6)$ alquil-CO- NH_2 , $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-NH- (C_1-C_4) alquil, $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-OH, o $-(C_1-C_6)$ alquil-CO-O (C_1-C_4) alquil;

R^1 se selecciona de hidrógeno, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil, y $((C_3-C_6)$ cicloalquil)- (C_1-C_6) alquil;

R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno;

m es un entero 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. El compuesto según la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque

(i) X es $-OH$ o $-OCH_3$ y/o m es 1; y/o

(ii) R^2 es $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, - fenil, bencil, hidroxil (C_1-C_6) alquil-, dihidroxil $(C_1-$

₆)alquil, -(C₁-C₆)alquil-NH₂, o -(C₁-C₆)alquil-CO-NH₂, y donde preferentemente R² es -(C₁-C₆)alquil, hidroxil(C₁-C₆)alquil-, o -(C₁-C₆)alquil-CO-NH₂; y/o

(iii) R¹ es -CH₃ o ciclopropilmetil.