SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-100225- -00000-0000
Fecha: 2013-04-18 16:44:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~536~~ 537

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

# SOLICITUD
# PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** ANALOGOS DE BUPRENORFINA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** PURDUE PHARMA L.P.

**DOMICILIO** STAMFORD, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
adicación
No. 13-100225- -00000-0000
Fecha: 2013-04-18 16:44:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~538~~ 537

# DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
# SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | TIPO DE SOLICITUD | ☒ Patente de invención | ☐ Patente de Modelo de Utilidad |
| | | ☒ Capítulo I | ☐ Capitulo II |

**2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Solicitud Internacional No. | PCT/IB2011/002208 | Fecha | 2011/09/20 |
| Publicación Internacional No. | WO 2012/038813 A1 | Fecha | 2012/03/29 |

**3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN**

## ANALOGOS DE BUPRENORFINA

**4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)**

A61K 031/485, A61P 025/004, C07D 489/012

**5 SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL | NOMBRE | IDENTIFICACIÓN | TIPO |
|---|---|---|---|
| PURDUE PHARMA L.P. | | | |

**6 DATOS DEL SOLICITANTE**

| | | | |
|---|---|---|---|
| DIRECCIÓN | One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, Connecticut 06901-3431, Estados Unidos de América | No. TELÉFONO | 3 47 36 11 |
| CIUDAD | Stamford | CORREO ELECTRÓNICO | clientes@cavelier.com |
| DEPARTAMENTO/ESTADO | Connecticut | NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN | Estado de Delaware, Estados Unidos de América |
| PAÍS DE RESIDENCIA | Estados Unidos de América | | |

**7 INVENTOR (ES)** Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

| APELLIDOS | NOMBRES | NACIONALIDAD |
|---|---|---|
| 1. KYLE | DONALD J. | Estadounidense |
| 2. TAFESSE | LAYKEA | Estadounidense |

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

**8 DATOS INVENTOR (ES)**

| PAÍS RESIDENCIA | DEPARTAMENTO/ESTADO | CIUDAD | DIRECCIÓN |
|---|---|---|---|
| 1. Estados Unidos de América | Pennsylvania | Yardley | 173 N. Main Street, Yardley, Pennsylvania 19067, |
| 2. Estados Unidos de América | New Jersey | Robbinsville | 11 Abbington Lane, Robbinsville, New Jersey 08691, |

**OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)**

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

**9** ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

| APELLIDOS | NOMBRES | IDENTIFICACIÓN |
|---|---|---|
| De Páez | Luz Clemencia | C.C . 35.456.344 T.P . 23.555 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| DIRECCIÓN | Carrera 4ª No. 72-35 | No. TELÉFONO | 3 47 36 11 |
| CIUDAD | BOGOTA | CORREO ELECTRÓNICO | cavelier@cavelier.com |
| PAÍS | COLOMBIA | No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL | |

| 10 | DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO | | | |
|---|---|---|---|---|
| | (33) PAÍS DE ORIGEN | CÓDIGO PAÍS | (31) NÚMERO | (32) FECHA (AAAA/MM/DD) |
| | U.S.A. | US | 61/384,912 | 2010/09/21 |
| | U.S.A. | US | 61/503,674 | 2011/07/01 |

**11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

*Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.*

☐ SI ☐ NO

**Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.**

**12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

*Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.*

☐ SI ☐ NO

**Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.**

**13 REDUCCIÓN DE TASAS**

*Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.*

☐ SI ☐ NO

**Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.**

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

**Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos**

**14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

| 15 | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO | **No.** 13-0032920 | **Fecha:** 2013/04/09 |
|---|---|---|---|

**16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**

*Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*

| Nombre del Firmante | Firma |
|---|---|
| **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ** | Luz Clemencia de Paez<br>TP 23555 CSJ |
| C.C 35.456.344 de Usaquen | Tarjeta Profesional 23.555 |

JGG\SDC\ID-AF240023\WPC15004

| 17 | ANEXOS |
|---|---|

**Documentación Técnica**
**Solicitud Internacional en castellano**

1. ☒ Descripción — N° de folios: 442
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 88
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 2
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

**Documentación Jurídica**

9. ☒ Poder de **PURDUE PHARMA L.P.**
10. ☒ Documento que legalmente prueba la cesión de los inventores al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

**Micro, pequeñas o medianas empresas**

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

**Universidades públicas o privadas**

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

**Entidades sin ánimo de lucro**

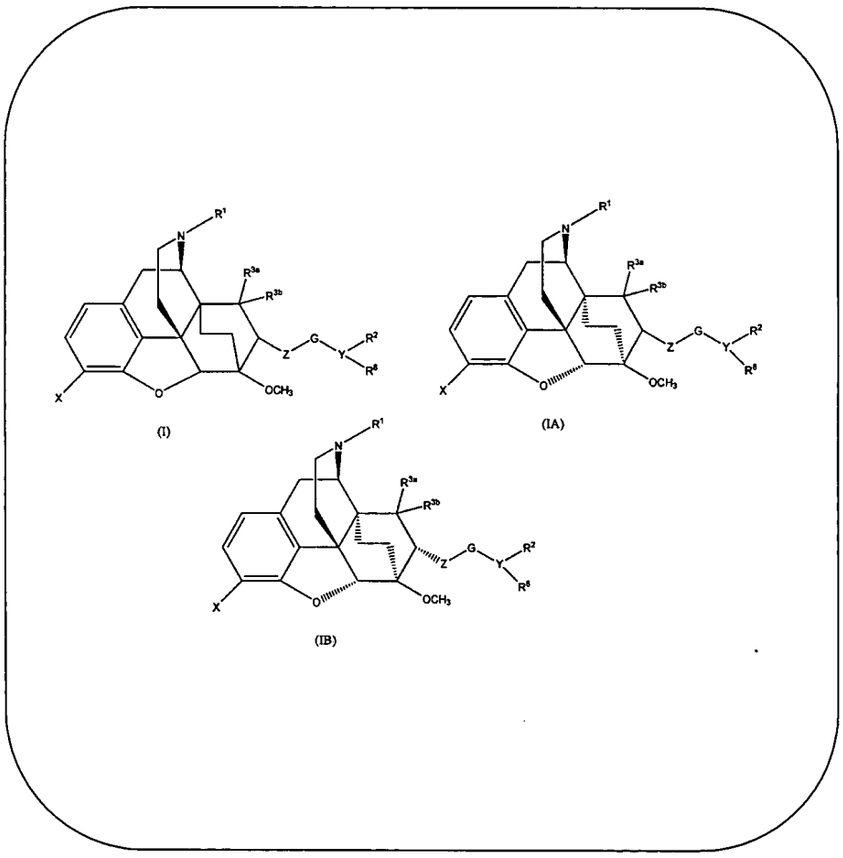
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.

☐ Hoja de información complementaria.

☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $500.000.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

# FIGURA CARACTERISTICA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 March 2012 (29.03.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/038813 A1

(51) International Patent Classification:
*C07D 489/12* (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
*A61K 31/485* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2011/002208

(22) International Filing Date:
20 September 2011 (20.09.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/384,912 21 September 2010 (21.09.2010) US
61/503,674 1 July 2011 (01.07.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PURDUE PHARMA L.P.** [US/US]; One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KYLE, Donald, J.** [US/US]; 173 N. Main Street, Yardley, PA 19067 (US). **TAFESSE, Laykea** [US/US]; 11 Abbington Lane, Robbinsville, NJ 08691 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

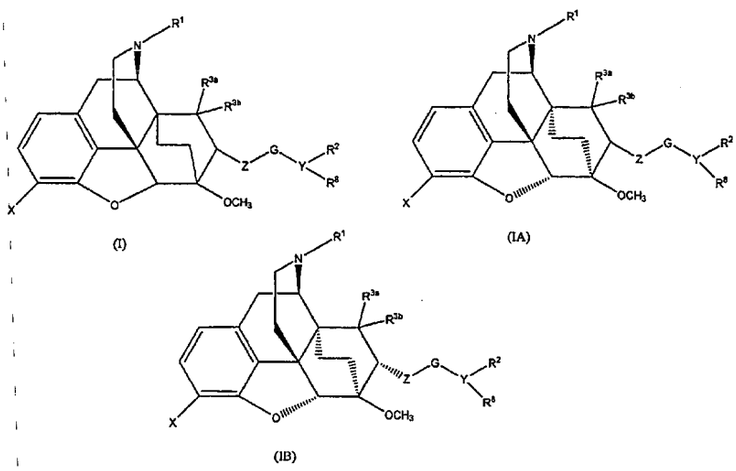
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: BUPRENORPHINE ANALOGS




(57) Abstract: The present invention is directed to Buprenorphine Analog compounds of the Formula (I), Formula (IA) or Formula (IB) shown below, wherein $R^1$, $R^2$, $R^8$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, G, X, Z and Y are as defined herein. Compounds of the Invention are useful for treating pain, constipation, and other conditions modulated by activity of opioid and ORL-1 receptors.

WO 2012/038813 A1

# ANALOGOS DE BUPRENORFINA

Esta solicitud reivindica el beneficio se la solicitud provisional No. de Serie US 61/384,912, presentada el 21 de Septiembre de 2010, y de la solicitud provisional No. de Serie US 61/503,674, presentada el 01 de Julio de 2011, de las cuales ambas se incorporan aquí en su totalidad.

Esta invención pertenece al campo de la química medicinal. Se refiere a novedosos análogos de buprenorfina que tienen actividad como agonistas y/o antagonistas de receptores opioides. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención tienen una actividad dual como agonistas opioides y antagonistas del receptor ORL-1.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El dolor es el síntoma más común por el cual los pacientes buscan consejo médico y tratamiento. Mientras el dolor agudo es generalmente auto limitado, el dolor crónico persiste por 3 meses o más y puede conducir a cambios importantes en la personalidad del paciente, en su estilo de vida, su capacidad funcional y calidad de vida en general (K.M. Foley, *Pain, in Cecil Textbook of Medicine*, 100-107 (J.C. Bennett y F. Plum eds., 20th ed. 1996)).

El dolor ha sido tradicionalmente manejado al administrar tanto analgésicos no opioides (como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflunisal o naproxeno) o analgésicos opioides (como morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanil, oxicodona y oximorfona).

Aunque el término "narcótico" se usa a menudo para referirse a opioides, el término no es aplicable específicamente a los opioides. El término "narcótico" derivado de la palabra griega para "estupor", se refería originalmente a cualquier droga que indujera el sueño, sólo asociándose más tarde con opioides (Gutstein Howard B., Akil Huda, "Chapter 21. Opioid Analgesics" (Chapter 21), Brunton LL, Lazo JS, Parker Kl: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª Edición: http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653). En el contexto legal, el término "narcótico" se refiere a una variedad

de sustancias no relacionadas de manera mecánica con abuso o potencial adictivo (Gutstein Howard B., Akil Huda, "Chapter 21. Opioid Analgesics" (Chapter 21), Brunton LL, Lazo JS, Parker Kl: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition: http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653). Así, el término "narcótico" no sólo se refiere a opioides sino que se refiere además a drogas como la cocaína, metanfetamina, éxtasis, etc., las cuales ejercen sus efectos farmacológicos á través de receptores diferentes a los opioides. Además, debido a que el término "narcótico" se refiere a una amplia variedad de fármacos no relacionados, muchas de las cuales no poseen propiedades analgésicas, no se puede asumir que un fármaco que tiene "propiedades narcóticas" es necesariamente analgésico. Por ejemplo, drogas como el éxtasis y la metanfetamina no son analgésicos y no se usan para tratar el dolor.

Hasta hace poco, había evidencia de tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC), teniendo cada clase subtipos de receptores. Estas clases de receptores son conocidas como μ, δ y κ. Como los opiáceos tienen una gran afinidad por estos receptores aunque no son endógenos para el cuerpo, la investigación ha continuado con el fin de identificar y aislar los ligandos endógenos para estos receptores. Estos ligandos fueron identificados como endorfinas, encefalinas y dinorfinas, respectivamente. Adicionalmente, la experimentación ha conducido a la identificación del receptor tipo opioide (ORL-1), el cual tiene un alto grado de homología con las clases de receptores opioides conocidas. El receptor recién descubierto fue clasificado como un receptor opioide sólo en base a términos estructurales, ya que el receptor no exhibió homología farmacológica. Se demostró inicialmente que los ligandos no selectivos que tienen una gran afinidad por receptores μ, δ y κ tenían baja afinidad por el receptor ORL-1. Esta característica, junto con el hecho que aún no se había descubierto un ligando endógeno, condujo a que el receptor ORL-1 fuera designado como "receptor huérfano".

Una posterior investigación condujo al aislamiento y estructura de ligando endógeno del receptor ORL-1. Este ligando, nociceptina (conocido además como orfanina FQ (OFQ)), es un péptido de diecisiete aminoácidos estructuralmente similar a los miembros de la familia de péptidos opioides (C. Altier et al., "ORL-1 receptor-mediated internalization of *N*-type calcium channels." *Nature Neuroscience*, 2005, 9:31).

El descubrimiento del receptor ORL-1 y su ligando endógeno, presenta una oportunidad para el descubrimiento de compuestos novedosos que pueden ser administrados para el manejo del dolor u otros síndromes influenciados por este receptor.

Muchas publicaciones en el campo de ORL-1/nociceptina proporcionan evidencia que la activación de los receptores ORL-1 en el cerebro pueden inhibir la analgesia mediada por opioides (por ejemplo, D. Barlocco et al., "The opioid-receptor-like 1 (ORL-1) as a potential target for new analgesics." *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35:275; J.S. Mogil et al., "Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide." *Neurosci.*, 1996, 75:333; K. Lutfy et al., "Tolerance develops to the inhibitory effect of orphanin FQ on morphine-induced antinociception in the rat." *NeuroReport*, 1999, 10:103; M.M. Morgan et al., "Antinociception mediated by the periaqueductal gray is attenuated by orphanin FQ." *NeuroReport*, 1997, 8:3431; y J. Tian et al., "Involvement of endogenous Orphanin FQ in electroacupuncture-induced analgesia." *NeuroReport*, 1997, 8:497).

Un creciente cuerpo de evidencia apoya un rol regulatorio más generalizado para el ORL-1 contra las acciones del receptor μ, que contribuye posiblemente al desarrollo de tolerancia a agonistas μ en pacientes que son tratados con opiáceos clásicos (*por ejemplo*, J. Tian et al., "Functional studies using antibodies against orphanin FQ/nociceptin." *Peptides*, 2000, 21:1047; y H. Ueda et al., "Enhanced Spinal Nociceptin Receptor Expression Develops Morphine Tolerance y Dependence." *J. Neurosci.*, 2000, 20:7640). Además, la activación del ORL-1 parece tener un efecto inhibitorio en las propiedades de recompensa de diversas drogas de abuso, incluyendo agonistas μ.

Ciertos compuestos han sido descritos como al menos agonistas parciales para ORL-1 (*por ejemplo*, buprenorfina $IC_{50}$ de 8,4 nM), fentanil $IC_{50}$ de alrededor de 10.000 nM), 7-bencilidenenaltrexona $IC_{50}$ de alrededor de 10.000 nM) (S. Wnendt et al., "Agonistic effect of buprenorphine in a nociceptin/OFQ receptor-triggered reporter gene assay." *Molec. Pharmacol.*, 1999, 56:334-338), y etorfina $IC_{50}$ de alrededor de 2000 nM) (Hawkinson et al., "Opioid activity profiles indicate similarities between the nociceptin/orphanin FQ y opioid receptors." *Eur. J. Pharmacol*, 2000, 389:107-114)). Sin embargo, la potencia μ de buprenorfina se divulga que es mucho más grande que su potencia de ORL-1.

Datos recientes han mostrado que la eficacia analgésica de buprenorfina es realzada por el tratamiento previo con un antagonista del receptor ORL-1. Usando la prueba de la sacudida de cola en ratones, Lutfy et al. demostraron que la típica curva de dosis-respuesta en forma de campana de la buprenorfina (donde altas y bajas dosis inducen escasa analgesia y dosis en un rango medio producen analgesia máxima) es eliminada por el tratamiento previo con el antagonista de ORL-1 J-113397, y la eficacia analgésica es mejorada con el rango de dosis más altas (K. Lutfy et al., "Buprenorphine-induced antinociception is mediated by μ-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors." *J. Neurosci.*, 2003, 23:10331-10337).

Recientemente, un grupo multidisciplinario de expertos en el campo de la farmacología, toxicología, manejo del dolor y anestesia han recomendado la buprenorfina como el mayor opioide para tratar el dolor severo crónico en pacientes de edad avanzada (Pergolizzi, et al. (2008). Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step IB Opioids (buprenorphine, Fentanil, Hidromorphone, Methadone, Morphine, Oxicodone. *Pain Practice* **8(4):** 287-313). Se encontró que de los opioides estudiados, la buprenorfina proporcionaba el mejor perfil analgésico para efectos secundarios. La buprenorfina fue el opioide más efectivo para tratar el dolor neuropático. La buprenorfina fue el único opioide para el cual el metabolismo no fue afectado por un deterioro de la función renal. La buprenorfina fue el único opioide que demostró un efecto de techo para la depresión respiratoria, lo que indica que se pueden usar dosis más altas. Además, la buprenorfina fue el con menos probabilidad de inducir inmunosupresión. El panel de expertos atribuyó la eficacia terapéutica mejorada de buprenorfina a su perfil farmacológico único.

Se ha mostrado además que la buprenorfina tiene un perfil mejorado de efectos secundarios en modelos animales. Una revisión de datos recientes en modelos animales de recompense y adicción ha mostrado que la buprenorfina tiene un menor perfil adictivo y de inducción a la dependencia comparado con otros opioides (Tzschentike (2002). Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology* **161**: 1-16).

El uso de analgésicos opioides a menudo conduce a la constipación como un efecto secundario. Se presumen que la constipación asociada con el uso de analgésicos ocurren primaria y mecánicamente como resultado de la acción de los agonistas opioides μ directamente sobre los receptores μ ubicados en el intestino (Wood & Galligan (2004), Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterology & Motility* 16(Suppl.2): 17-28.). La estimulación de los receptores opioides μ en el intestino provoca la inhibición de la motilidad gastrointestinal (GI) normal, conduciendo a la constipación. El efecto del agonista opioide μ en los receptores opioides μ en el intestino puede observarse a través de la acción de la loperamida (Imodium™) en el tratamiento de la diarrea. La loperamida es un potente agonista opioide μ que se administra oralmente, pero con escasa o ninguna absorción en la corriente sanguínea. Como resultado, la loperamida ejerce su acción localmente sobre los receptores opioides u en el intestino y esto da como resultado en la inhibición de la motilidad del GI, que trata la diarrea.

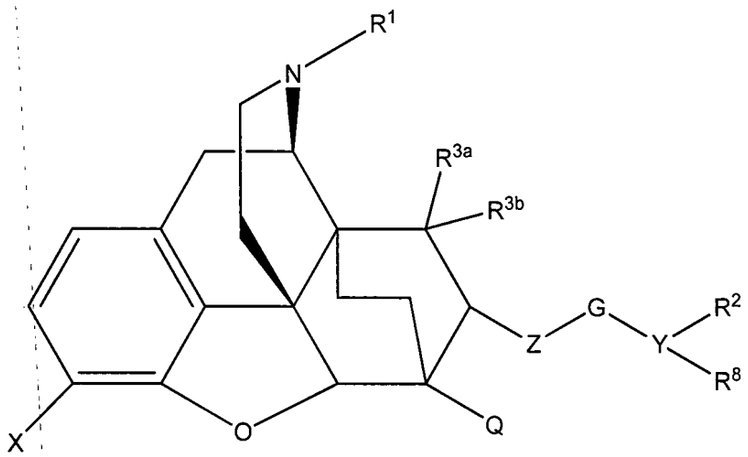
Ha habido un reciente interés en el desarrollo de combinaciones de agonistas y antagonistas de receptores μ que tienen propiedades de biodistribución definidas que podrían servir para limitar la constipación inducida por opioides. Por ejemplo, la coadministración de un agonista de receptor opioide μ biodisponible oralmente (como morfina, codeína, oxicodona o hidromorfona) juntos con un potente antagonista del receptor opioide μ (como N-metilnaloxona o N-metilnaltrexona) que no es biodisponible oralmente puede servir para prevenir o reducir la constipación de otra forma asociada con la terapia con agonistas de receptores opioides μ. El fundamento es que el componente agonista será absorbido y distribuido a través del sistema nervioso central (SNC) y periférico dando como resultado la analgesia deseada mientras en componente antagonista permanecerá en el intestino donde prevendrá o reducirá cualquier constipación inducida por agonistas que pudiera ocurrir de otro modo.

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona novedosos compuestos análogos de buprenorfina útiles para tratar una variedad de condiciones que incluyen dolor, en particular, dolor crónico y constipación. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula IA, Formula IB, Formula II, o Fórmula III, a continuación, y sales, prodrogas y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que exhiben afinidad por uno o más de los

receptores opioides ORL-1, μ, δ, y/o κ. Dichos compuestos, sales, prodrogas y solvatos son referidos colectivamente en la presente como "Compuestos de la Invención" (cada uno es referido individualmente en la presente como un "Compuesto de la Invención").

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, -CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, -$SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-

$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, -NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -CN, -SH, -$OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquilo;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$O(C=O)R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

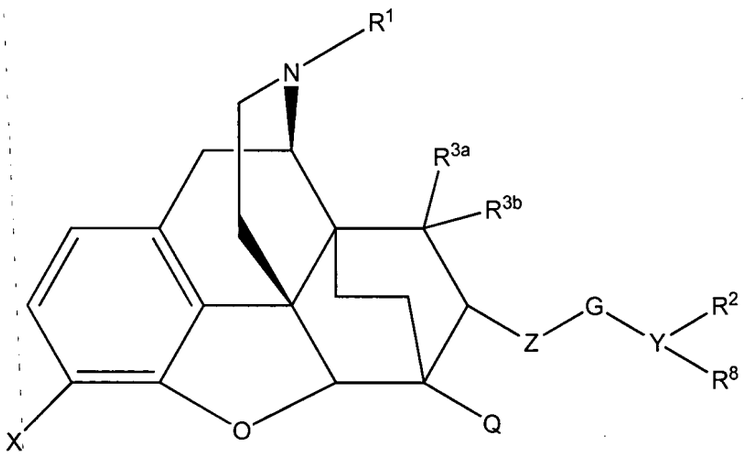
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En una modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, -CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, -$SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, -NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-R$^{14}$, -CN, -SH, -OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-NR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(CH$_2$CH$_2$O)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)NR$^5$R$^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-NR$^5$R$^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

R$^{3a}$ y R$^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -($CH_2$)$_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

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

a) $R^1$ se selecciona de;

i. hidrógeno, o ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi o tetrazolil-($C_1$-$C_6$)alquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil,

$NR^9R^{10}$, CN, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_2-C_{12})$alquenil, $-(C_2-C_{12})$alquinil, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))$-(C_1-C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, (de 5 a 12 miembros)heteroaril$-(C_1-C_6)$alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros) $-(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-COOR^7$, $NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o $-NH(C_1-C_6)$alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

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, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, y $-(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$ ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinilo, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $-(C_1-C_6)$alquil-$NH(C_1-C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-(C_1-C_6$alquil$)-CO-NR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $((C_1-C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1-C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1-C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH$(NH_2)-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), $-(C_1-C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-C(O)- $NR^5R^6$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

ii. -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -(($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenilo, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-$NH(C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)-NR^5R^6$, -$C(O)NH$-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$ -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

iii. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, y -($C_2$-$C_{12}$)alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$NH(C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)$-$NR^5R^6$, o -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$; o

iv. 2,3-dihidroxipropilo; o

v. 4-isoxazolilo, 4-isoxazolil($C_{1C6}$)alquil, 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolil($C_1$-$C_6$)alquilo sustituido con uno o dos grupos alquil, o

vi. -$C(=O)NH_2$ o -($C_1$-$C_6$)alquil-$C(=O)NH_2$;

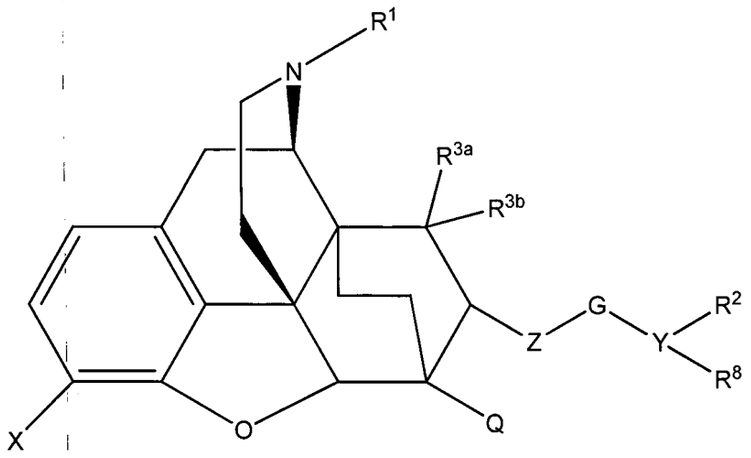
o

c) al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es independientemente seleccionado 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)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

con la condición que cuando X es OH o -($C_1$-$C_6$)alcoxi, Q es OMe, $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son ambos hidrógeno, Z está sustituido, G es O, e Y es un enlace, entonces $R^2$ es diferente de hidrógeno.

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, (($C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, bencilo y naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2$(halo), -$(C_1$-$C_6)$alquil, halo$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinilo, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi, (($C_1$-$C_6)$alcoxi)$CO(C_1$-$C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$NH(C_1$-$C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, (($C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, (($C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-C(O)- $NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2$(halo), -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(=O)-$(C_1$-

$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclbalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, $-COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $-CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X es seleccionado de hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, $-NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -CO$NR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_7$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

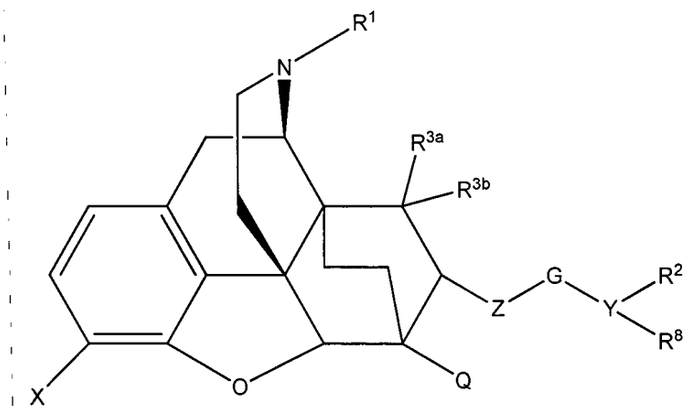
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^I$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo

bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)- $NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-,

-heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$$CHOHCH_2OH$, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-

$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), ($(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9$, -O-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, -NH-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$OR^7$, -O-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

con la condición que cuando X es OH o -$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, Q es OMe, Z no está sustituido, G es OCO, e Y es un enlace directo, entonces:

a) $R^1$ se selecciona de;

i. hidrógeno, o $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi o tetrazolil-$(C_1\text{-}C_6)$alquil, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH$(C_1\text{-}C_6)$alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, (de 5 a 12 miembros)heteroaril-($C_1$-$C_6$)alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros) -($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o -NH($C_1$-$C_6$)alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

o

b) $R^2$ se selecciona de:

i. -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, $CONHR^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NHR^6$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenilo, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -

$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$C(O)$-$NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-; o

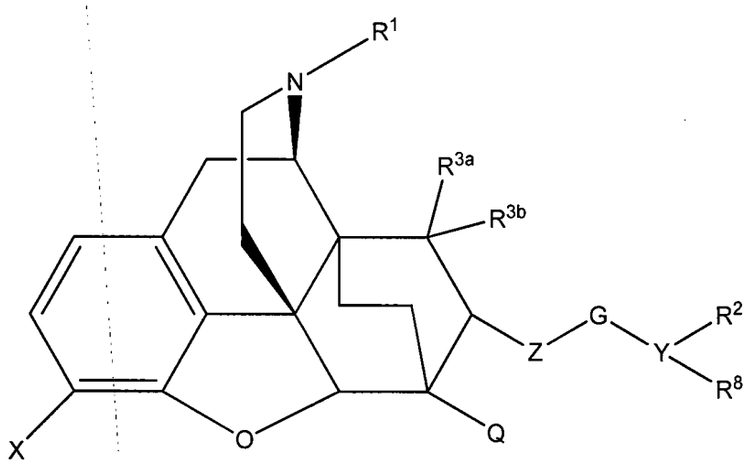
ii. -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{12})$alquenil, -$(C_2$-$C_{12})$alquenil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alquil-NH$(C_1$-$C_6)$alquil-$R^{14}$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$C(O)$-$NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-; o

c) al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es independientemente seleccionado 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)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-;

con la condición que cuando X es OH o -($C_1$-$C_6$)alcoxi, Q es OMe, $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son ambos hidrógeno, Z está sustituido, G es O, e Y es un enlace, entonces $R^2$ es diferente de hidrógeno.

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$,, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-

($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -

$C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinilo, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-$C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-CONH_2$, $(C_1-C_6)$alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es $-C(=O)(C_1-C_6)$alquilo o $-SO_2(C_1-C_6)$alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, halógeno, $-NH_2$, $-NR^2(C=O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_6)$alquil-$CONH_2$, $-(C_1-C_6)$alquil-COOH, , -COOH, -O-$(C_1-C_6)$alquil-COOH, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$CONH_2$, $-(C_1-C_{10})$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, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$, $-(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN y $-NH-SO_2R^9$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, $-(C_2-C_{10})$alcoxi, $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$,$-O(C=O)R^9$, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)OR^7$, -NH-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)OR^7$, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -O-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es $-(CH_2)_n-CH$ o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

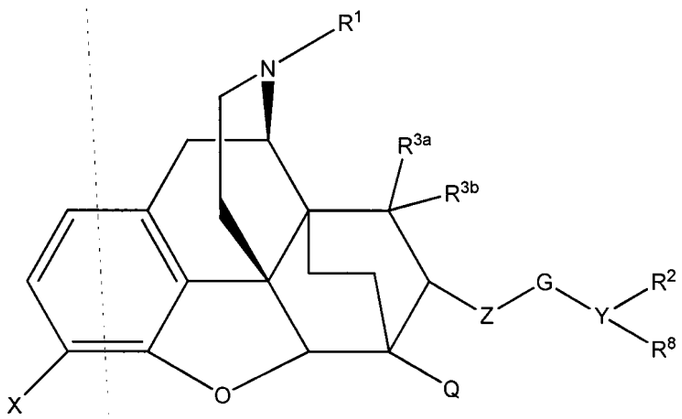
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado de

a) hidrógeno, o $(C_1-C_{10})$alcoxi 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 de $-(C_1-C_6)$alquil, OH, halógeno, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-COOR^7$, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $NR^9R^{10}$, CN, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

b) -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, (de 5 a 12 miembros)heteroaril-($C_1$-$C_6$)alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros)-($C_1$-$C_6$)alquil, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o -NH($C_1$-$C_6$)alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-

$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -$(C_1-C_6)$alquil, -$(C_3-C_8)$cicloalquil, o ($(C_3-C_8)$cicloalquil)-$(C_1-C_6)$alquil-, -$COOR^7$, -$(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o $(C_1-C_6)$alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y ($(C_4-C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1-C_6)$alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -$(C_1-C_6)$alquil, -$(C_2-C_6)$alquenil, -$(C_2-C_6)$alquinil, -$(C_1-C_{10})$alcoxi, -$(C_3-C_{12})$cicloalquil, -$(C_3-C_{12})$cicloalquenil, ($(C_3-C_{12})$cicloalquil)-$(C_1-C_6)$alquil-, o ($(C_3-C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1-C_6)$alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -$(C_1-C_{10})$alquil, -$(C_2-C_{10})$alquenil, -$(C_2-C_{10})$alquinil, -$(C_1-C_{10})$alcoxi, ($(C_1-C_6)$alquil)sulfonil$(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_3-C_{12})$cicloalquil, ($(C_3-C_{12})$cicloalquil)-$(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_4-C_{12})$cicloalquenilo, o ($(C_4-C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1-C_6)$alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -$(C_1-C_{10})$alquil, -$(C_2-C_{12})$alquenil, -$(C_2-C_{12})$alquinil, -$(C_1-C_{10})$alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1-C_6)$alquil, -$(C_3-C_{12})$cicloalquil, ($(C_3-C_{12})$cicloalquil)-$(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_4-C_{12})$cicloalquenil, ($(C_4-C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_6-C_{14})$bicicloalquil, ($(C_6-C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_8-C_{20})$tricicloalquil, ($(C_8-C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_7-C_{14})$bicicloalquenil, ($(C_7-C_{14})$bicicloalquenil)-$(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_8-C_{20})$tricicloalquenilo, ($(C_8-C_{20})$tricicloalquenil)-$(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -

$C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinilo, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-$C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, $-CONH(C_1-C_6)$alquil;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es $-C(=O)(C_1-C_6)$alquilo o $-SO_2(C_1-C_6)$alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, halógeno, $-NH_2$, $-NR^2(C=O)R^8$, $CONR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_6)$alquil-$CONH_2$, $-(C_1-C_6)$alquil-COOH, , -COOH, -O-$(C_1-C_6)$alquil-COOH, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$CONH_2$, $-(C_1-C_{10})$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, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$, $-(CH_2)_pCHOHCH_2OH-$, CN, NH-$SO_2R^9$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, $-(C_1-C_{10})$alcoxi, $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$,$-O(C=O)R^9$, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)OR^7$, -NH-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)OR^7$, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -O-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es $-(CH_2)_n-CH$ o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

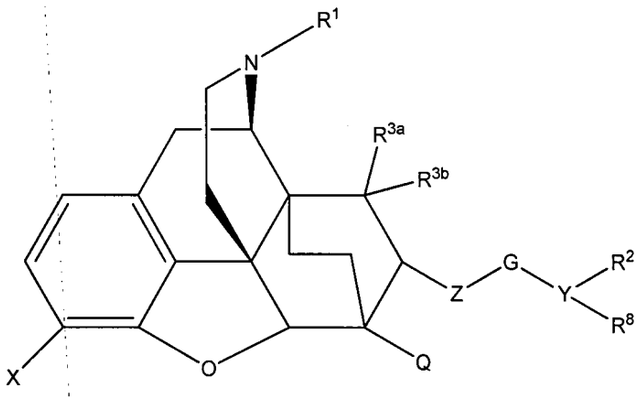
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-(C_1-C_6)$alquil, -OH, halógeno, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-COOR^7$, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil,

$NR^9R^{10}$, -CN, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ es :

a) $-(C_1-C_{10})$alcoxi, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, y $-(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinilo, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $-(C_1-C_6)$alquil-$NH(C_1-C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-(C_1-C_6$alquil$)$-CO-$NR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $((C_1-C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1-C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1-C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-$(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), $-(C_1-C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)-NR^5R^6$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), $-(C_1-C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-C(O), $NR^5R^6$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-; o

b) $-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $-((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenilo, $-(C_6-C_{14})$bicicloalquil, $-(C_8-C_{20})$tricicloalquil, $-(C_7-C_{14})$bicicloalquenilo, $-(C_8-C_{20})$tricicloalquenilo, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -

arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_6-C_{14})$bicicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_8-C_{20})$tricicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_7-C_{14})$bicicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_8-C_{20})$tricicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, y naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-C_6)$alcoxi-, -$(C_1-C_6)$alquil-$NH(C_1-C_6)$alquil-$R^{14}$, -$(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, -$(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $((C_1-C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1-C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1-C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)-(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, -$(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -$(C_1-C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)-NR^5R^6$, -$C(O)NH-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-; o

c) -$(C_1-C_{10})$alquil, -$(C_2-C_{12})$alquenil, y -$(C_2-C_{12})$alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, -$(C_1-C_6)$alquil-$NH(C_1-C_6)$alquil-$R^{14}$, -$(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $((C_1-C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1-C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1-C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, -NH-

C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, y -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$; o

d) 2,3-dihidroxipropilo; o

e) 4-isoxazolilo, 4-isoxazolil($C_1$-$C_6$)alquil, 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolil($C_1$-$C_6$)alquilo sustituido con uno o dos grupos alquil, o

f) -C(=O)$NH_2$ o -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)$NH_2$;

$R^8$ es hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -biciclo heterociclo(de 7 a 12 miembros), (biciclo heterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12

miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -

$CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-$C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-CONH_2$, $(C_1-C_6)$alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es $-C(=O)(C_1-C_6)$alquilo o $-SO_2(C_1-C_6)$alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, halógeno, $-NH_2$, $-NR^2(C=O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_6)$alquil-$CONH_2$, $-(C_1-C_6)$alquil-COOH, , -COOH, -O-$(C_1-C_6)$alquil-COOH, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$CONH_2$, $-(C_1-C_{10})$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, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$, $-(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN, $-NH-SO_2R^9$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, $-(C_1-C_{10})$alcoxi, $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$, $-O(C=O)R^9$, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)OR^7$, -NH-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)OR^7$, -O-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -O-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-$(C_1-C_6)$alquil-$C(O)NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es $-(CH_2)_n-CH$ o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

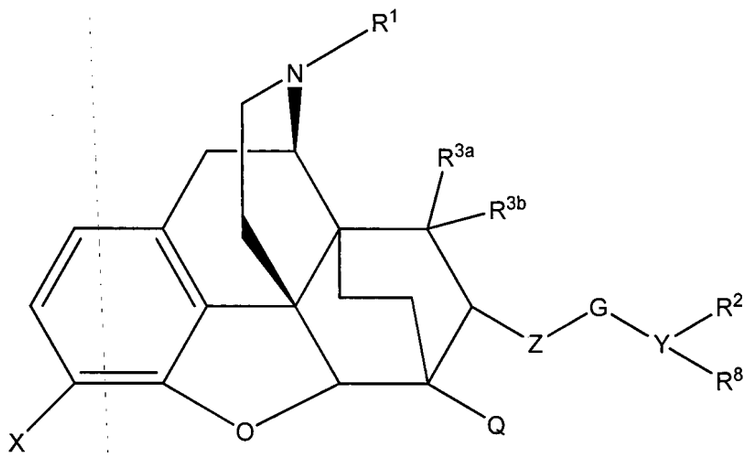
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

en la cual

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-,; con la condición que al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es seleccionado de -($C_7$-$C_{10}$)alquil, -($C_7$-$C_{10}$)alquenil, -($C_7$-$C_{10}$)alquinilo, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-

$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, COOH,, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$CHOH$CH_2$OH-, CN y NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-

$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$OR^7$, -O-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es $-(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

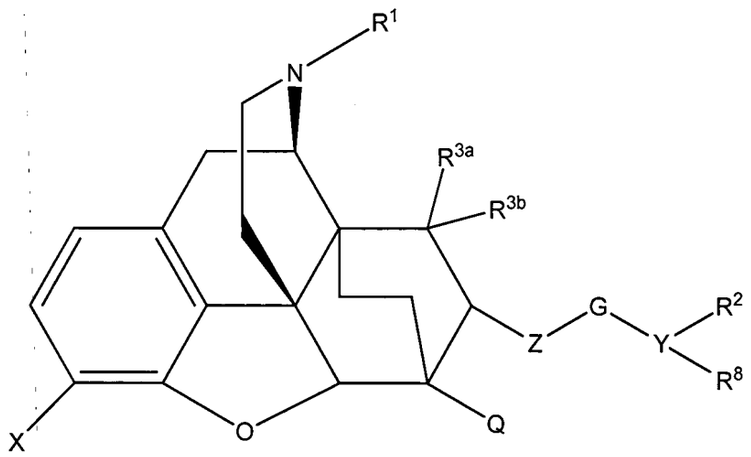
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

La presente invención además provee nuevos compuestos de la Fórmula III:




(III)

en la cual:

X es OH o $-(C_1\text{-}C_6)$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, fenilo, bencilo, hidroxi($C_1$-$C_6$) alquil-, dihidroxi($C_{1-6}$)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;

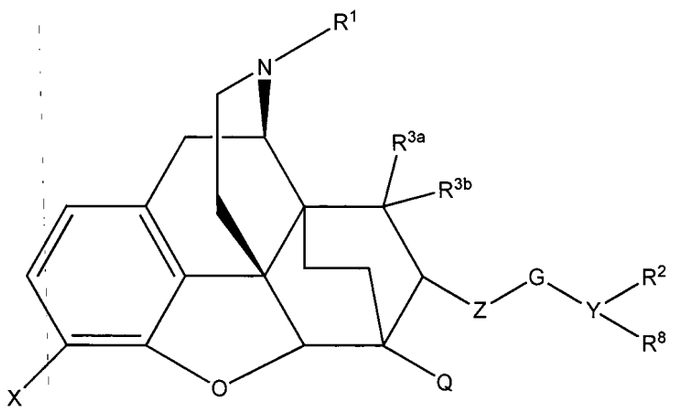
$R^1$ es seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_6$)cicloalquil, y (($C_3$-$C_6$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son ambos hidrógeno;

m es un número entero 1 o 2;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

La presente invención además compuestos novedosos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros),

(heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a12 miembros))($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, - bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alcoxi-, -aril (de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9R^{10}$, y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ esté ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

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

a) $R^1$ se selecciona de;

i. hidrógeno, ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$;

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, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, N-metil-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida, o acetimidamida,;

ii. hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, -($C_8$-

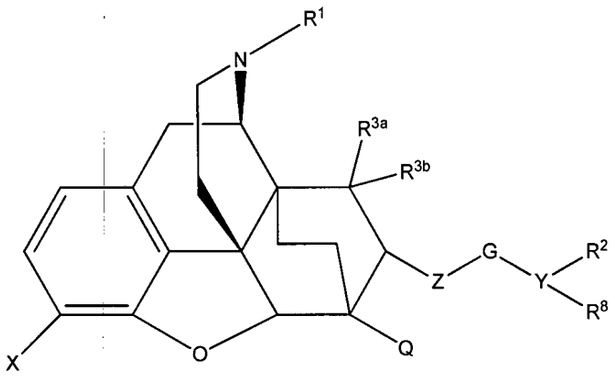
$C_{20}$)tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

o

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, o –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril

bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo y naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -

$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, $(C_1$-$C_6)$alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es –C(=O)$(C_1$-$C_6)$alquil o –$SO_2(C_1$-$C_6)$alquil;

X se selecciona de hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CONH_2$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-COOH, , -COOH, -O-$(C_1$-$C_6)$alquil-COOH, -O-$(C_1$-$C_6)$alquil-$CONH_2$, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_7$-$C_{10})$alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH, CN y -NH-$SO_2R^9$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (($C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$, y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

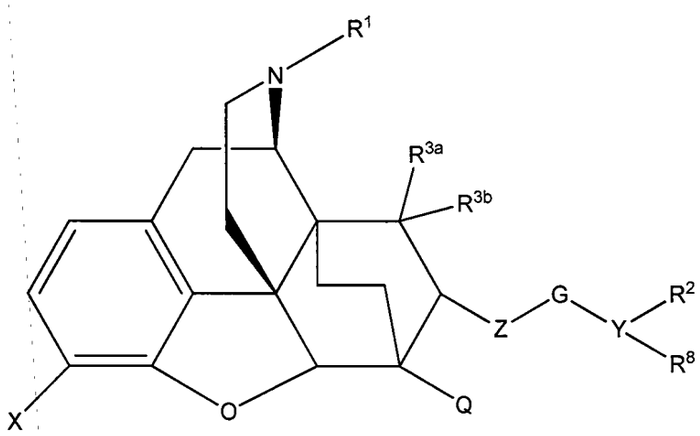
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-

$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CO$-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

R$^{14}$ se selecciona de -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, CONH$_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, NR$^9$, NR', S, SO, y SO$_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –SO$_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -NH$_2$, -NR$^2$(C=O)R$^{12}$, CONR$^{12}$R$^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH$_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-CONH$_2$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-OH, -(CH$_2$)$_p$CHOHCH$_2$OH, CN y -NH-SO$_2$R$^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-$O(C{=}O)R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

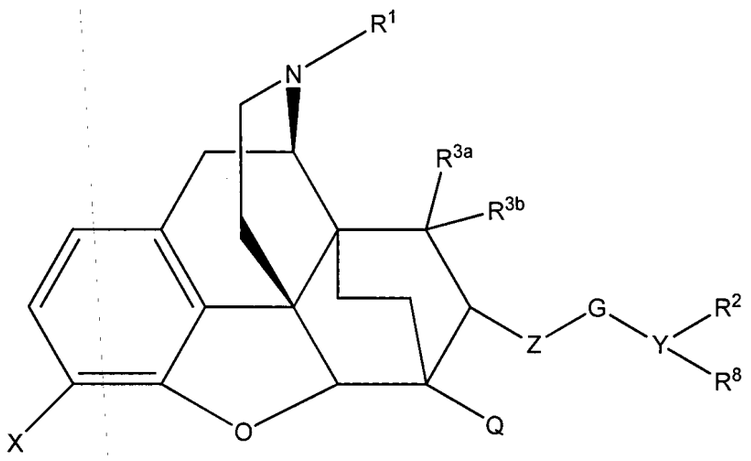
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_4$-

$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$,, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-

($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$CHOH$CH_2$OH, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$; siempre que Q no sea OMe;

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

Y es -($CH_2$)$_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

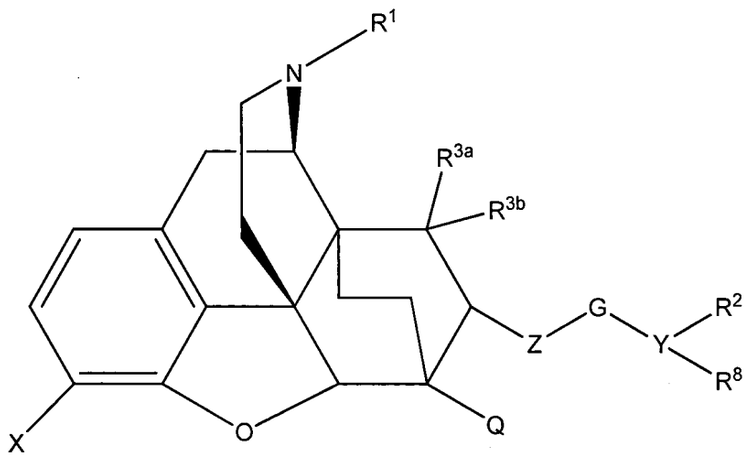
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ se selecciona de

a) hidrógeno, $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-; cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, OH, halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1\text{-}C_6)$alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

b) -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, ($(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, ($(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1\text{-}C_6)$alquil, $NH_2$, -$NH(C_1\text{-}C_6)$alquil, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$CO\text{-}NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-

$CO\text{-}OR^7$, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, $((C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_6\text{-}C_{14})$bicicloalquil, $((C_6\text{-}C_{14})$bicicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquil, $((C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_7\text{-}C_{14})$bicicloalquenil, $((C_7\text{-}C_{14})$bicicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquenil, $((C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, halo$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenil, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $((C_1\text{-}C_6)$alcoxi$)CO(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -$NH(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$NH(C_1\text{-}C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$CO\text{-}NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$CO\text{-}OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s\text{-}O(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil, $((C_1\text{-}C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$N(SO_2(C_1\text{-}C_6)\text{alquil})_2$, -$C(=NH)NH_2$, -$NH\text{-}CO\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$NH\text{-}CO\text{-}NH_2$, -$NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-$CO\text{-}OR^7$, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, –$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{10})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{10})$alquinil, -$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, OH, hidroxi$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, o -$CH_2(halo)$, o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenil, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinil, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, hidroxi$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_6\text{-}C_{14})$bicicloalquil, $((C_6\text{-}C_{14})$bicicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquil, $((C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, $((C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_7\text{-}C_{14})$bicicloalquenil, $((C_7\text{-}C_{14})$bicicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_8$-

$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a

12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -CONH($C_1$-$C_6$)alquil;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^8$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$$CHOHCH_2OH$-, CN y NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es $-(CH_2)_n-CH-$ o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

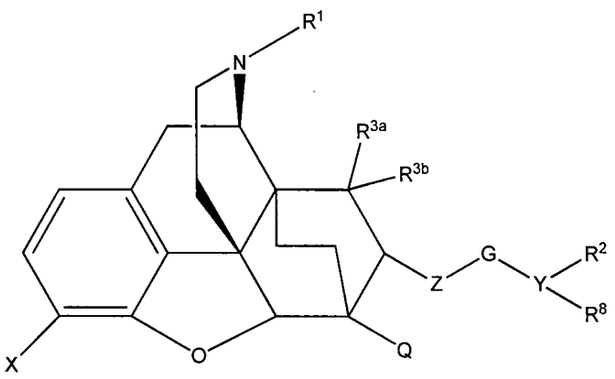
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-(C_1-C_6)$alquil, OH, halo, -

$C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $NR^9R^{10}$, CN, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

Al menos uno de $R^2$ o $R^8$ se selecciona independientemente de:

a) $-(C_1-C_{10})$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, CN, $-CONR^5R^6$, $-(C_1-C_6)$alquil-$CO-NR^5R^6$, $-COOR^7$, $-N(SO_2(C_1-C_6)alquil)_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-CO-(C_1-C_6)$alquil, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_6-C_{14})$bicicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_8-C_{20})$tricicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_7-C_{14})$bicicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_8-C_{20})$tricicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $-(C_1-C_6)$alquil-$NH(C_1-C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7-N(SO_2(C_1-C_6)alquil)_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-CO-(C_1-C_6)$alquil, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$; o

b) hidrógeno, $-(C_1-C_{10})$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, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $-(C_6-C_{14})$bicicloalquil, $-(C_8-C_{20})$tricicloalquil, $-(C_7-C_{14})$bicicloalquenil, $-(C_8-C_{20})$tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-C_6)$alcoxi-, $-(C_1-C_6)$alquil-$NH(C_1-C_6)$alquil-$R^{14}$, y $-(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-$CO-OR^7$, -

$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es $-C(=O)(C_1-C_6)$alquil o $-SO_2(C_1-C_6)$alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1-C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1-C_6$)alquil-, halógeno, $-NH_2$, $-NR^2(C=O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1-C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1-C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1-C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1-C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1-C_{10}$)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, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$, $-(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN y $-NH-SO_2R^9$, -($C_3-C_{12}$)cicloalquil, (($C_3-C_{12}$)cicloalquil)-($C_1-C_6$)alquil-, (($C_3-C_{12}$)cicloalquil)-($C_1-C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1-C_{10}$)alcoxi, -($C_1-C_{10}$)alquil, -($C_3-C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3-C_{12}$)cicloalquil)-($C_1-C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1-C_6$)alquil-, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$, $-O(C=O)R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es $-(CH_2)_n-CH-$ o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

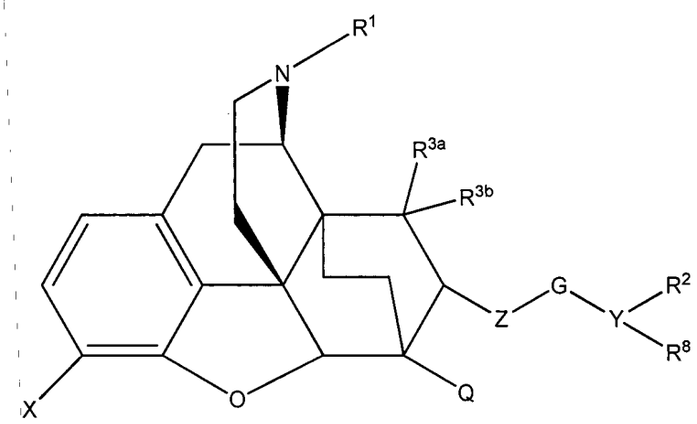
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ se seleccionan cada uno independientemente de –($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, y -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi; siempre que al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ se selecciona de -($C_7$-$C_{10}$)alquil, -($C_7$-$C_{10}$)alquenil, -($C_7$-$C_{10}$)alquinil, o –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi;

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ 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, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -

$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es –C(=O)$(C_1$-$C_6)$alquil o –$SO_2(C_1$-$C_6)$alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C{=}O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, COOH,, -COOH, -O-$(C_1$-$C_6)$alquil-COOH, -O-$(C_1$-$C_6)$alquil-$CONH_2$, -$(C_1$-$C_{10})$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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$-, CN y NH-$SO_2R^9$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$O(C{=}O)R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

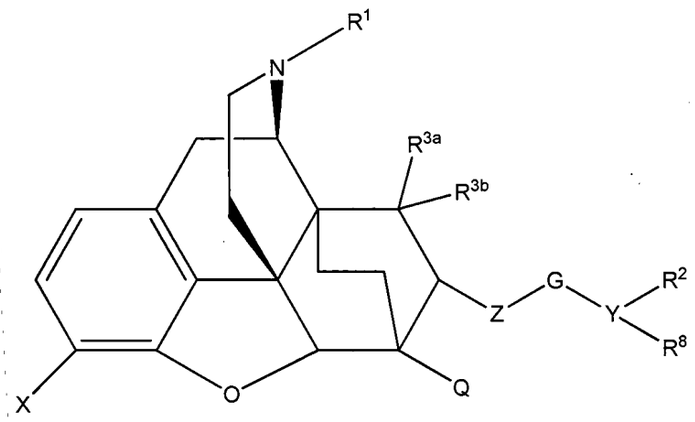
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona además novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil,

hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, y -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$-, CN y -NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$O(C=O)R^9R^{10}$, y $R^{14}$;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

siempre que cuando X es OH o -($C_1$-$C_6$)alcoxi, y Q es OMe, y G es O, entonces ya sea:

a) $R^1$ se selecciona de;

i. hidrógeno, ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste

en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$;

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, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, y -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$;

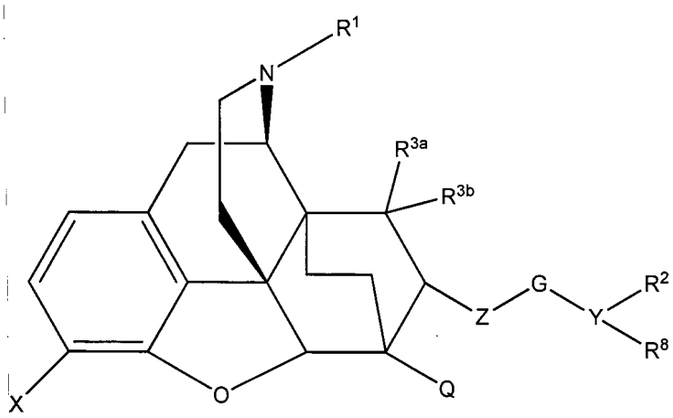
ii. hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -(($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -(7 a 12 miembros) bicicloheterociclo, fenilo y bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, y -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$;

o

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, o –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo y naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR7, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-

($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_7$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9R^{10}$, y $R^{14}$;

Z es $-(CH_2)_m-$;

Y es $-(CH_2)_n-CH-$ o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

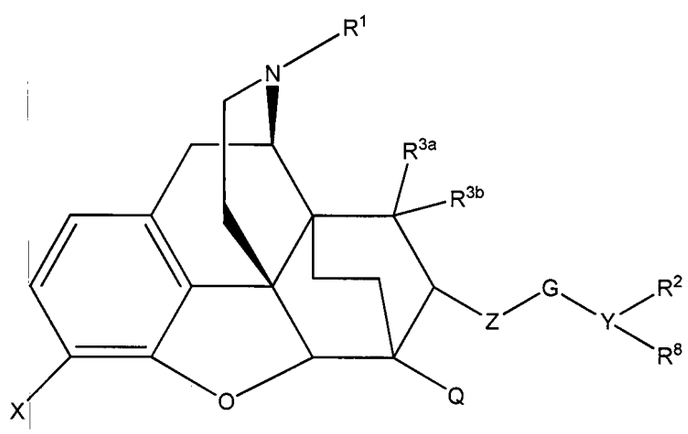
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, y

bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo

bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR7, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G se selecciona de -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$$CHOHCH_2OH$-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH, -O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es -($CH_2$)$_m$-;

Y es -($CH_2$)$_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

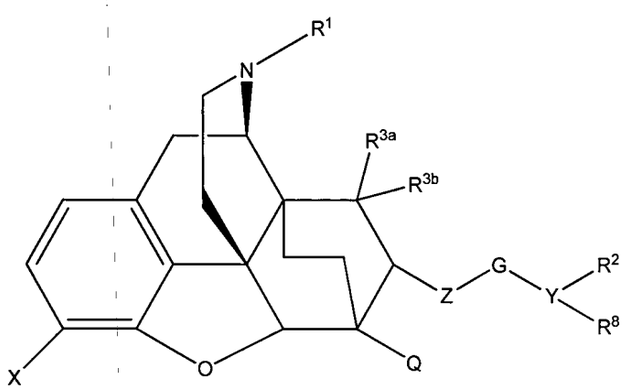
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$,, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil,

((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C4-C12)cicloalquenil, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C6-C14)bicicloalquil, ((C6-C14)bicicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquil, ((C8-C20)tricicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C7-C14)bicicloalquenil, ((C7-C14)bicicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquenil, ((C8-C20)tricicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), -(C1-C6)alquil, halo(C1-C6)alquil-, -(C2-C6)alquenil, -(C2-C6)alquinil, hidroxi(C1-C6)alquil-, dihidroxi(C1-C6)alquil-, fenilo, bencilo, NH2, NH(C1-C6)alquil-, -(C1-C6)alquil-NH(C1-C6)alquil-R14, CN, SH, OR4, -CONR5R6, -(C1-C6alquil)-CO-NR5R6, -COOR7, -(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-;

R3a y R3b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, –(C1-C10)alquil, -(C2-C10)alquenil, -(C2-C10)alquinil, -(C1-C10)alcoxi, OH, hidroxi(C1-C6)alquil-, -C(halo)3, -CH(halo)2, o -CH2(halo), o juntos forman (=O);

R4 se selecciona de -(C1-C6)alquil, -(C2-C6)alquenil, -(C2-C6)alquinil, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), hidroxi(C1-C6)alquil-, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C6-C14)bicicloalquil, ((C6-C14)bicicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquil, ((C8-C20)tricicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C4-C12)cicloalquenil, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C7-C14)bicicloalquenil, ((C7-C14)bicicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquenil, ((C8-C20)tricicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-

($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil,

hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR7, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil- CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$; siempre que Q no sea OMe;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

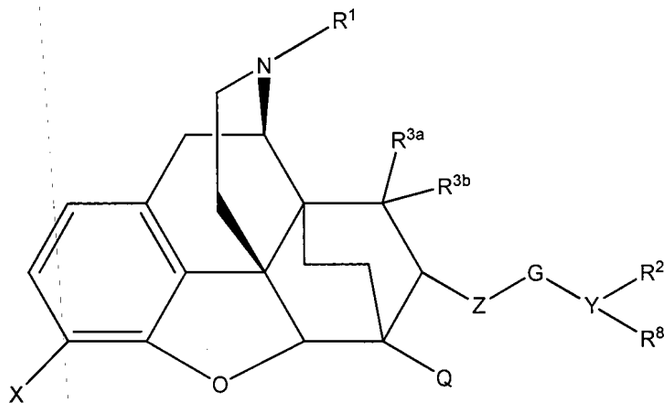
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I:



(I)

donde

$R^1$ se selecciona de

a) hidrógeno, $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-; cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, OH, halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, $NH_2$, $NH(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

b) -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $((C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1\text{-}C_6)$alquil, $NH_2$, $NH(C_1\text{-}C_6)$alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, $((C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_6\text{-}C_{14})$bicicloalquil, $((C_6\text{-}C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquil,

((C8-C20)tricicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C7-C14)bicicloalquenil, ((C7-C14)bicicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquenil, ((C8-C20)tricicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), -(C1-C6)alquil, halo(C1-C6)alquil-, -(C2-C6)alquenil, -(C2-C6)alquinil, hidroxi(C1-C6)alquil-, dihidroxi(C1-C6)alquil-, fenilo, bencilo, NH2, NH(C1-C6)alquil-, -(C1-C6)alquil-NH(C1-C6)alquil-R14, CN, SH, OR4, -CONR5R6, -(C1-C6)alquil-CO-NR5R6, -COOR7, -(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-;

R3a y R3b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, –(C1-C10)alquil, -(C2-C10)alquenil, -(C2-C10)alquinil, -(C1-C10)alcoxi, OH, hidroxi(C1-C6)alquil-, -C(halo)3, -CH(halo)2, o -CH2(halo), o juntos forman (=O);

R4 se selecciona de -(C1-C6)alquil, -(C2-C6)alquenil, -(C2-C6)alquinil, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), hidroxi(C1-C6)alquil-, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C6-C14)bicicloalquil, ((C6-C14)bicicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquil, ((C8-C20)tricicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C4-C12)cicloalquenil, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C7-C14)bicicloalquenil, ((C7-C14)bicicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquenil, ((C8-C20)tricicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros),

(aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, $CONH(C_1$-$C_6)$alquil-;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^8$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

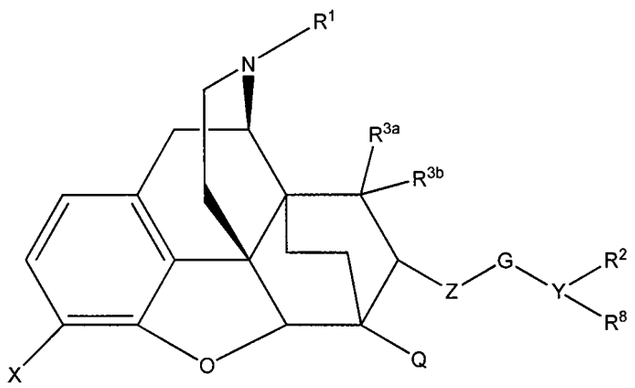
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

Al menos uno de $R^2$ o $R^8$ se selecciona independientemente de:

a) -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en

OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, dihidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_1$-C$_6$)alquil-NH(C$_1$-C$_6$)alquil-R$^{14}$, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -(C$_1$-C$_6$)alquil-CO-OR$^7$;

b) hidrógeno, -(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, -(C$_4$-C$_{12}$)cicloalquenil, -(C$_6$-C$_{14}$)bicicloalquil, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquil, -(C$_7$-C$_{14}$)bicicloalquenil, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenil y bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en dihidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_1$-C$_6$)alquil-NH(C$_1$-C$_6$)alquil-R$^{14}$, y -(C$_1$-C$_6$)alquil-CO-OR$^7$, -(C$_1$-C$_6$)alquil-CO-OR$^7$, -(C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil, ((C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-;

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, OH, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -CH$_2$(halo), o juntos forman (=O);

R$^4$ se selecciona de -(C$_1$-C$_6$)alquil, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil, ((C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_6$-C$_{14}$)bicicloalquil, ((C$_6$-C$_{14}$)bicicloalquil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquil, ((C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_4$-C$_{12}$)cicloalquenil, ((C$_4$-C$_{12}$)cicloalquenil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_7$-C$_{14}$)bicicloalquenil, ((C$_7$-C$_{14}$)bicicloalquenil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquenil, ((C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquenil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros),

(aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

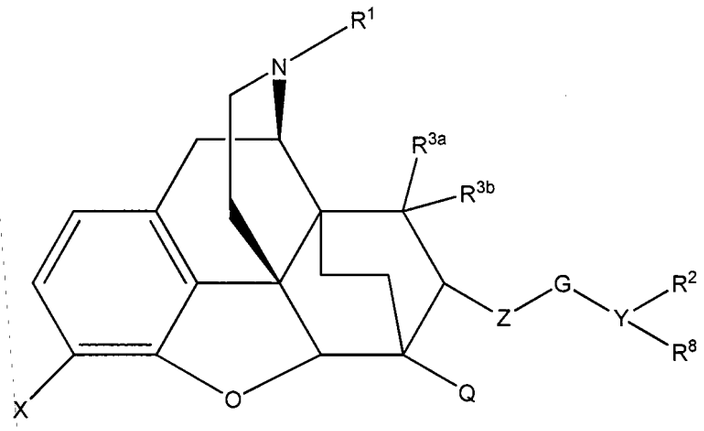
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_20$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a

12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -CONR$^5$R$^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-NR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ se seleccionan cada uno independientemente de –($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, y -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi; siempre que al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ se selecciona de -($C_7$-$C_{10}$)alquil, -($C_7$-$C_{10}$)alquenil, -($C_7$-$C_{10}$)alquinil, o –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi;

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, $CONH_2$, o -($C_1$-

$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ 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, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-

$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{10})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{10})$alquinil, -$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), ($(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

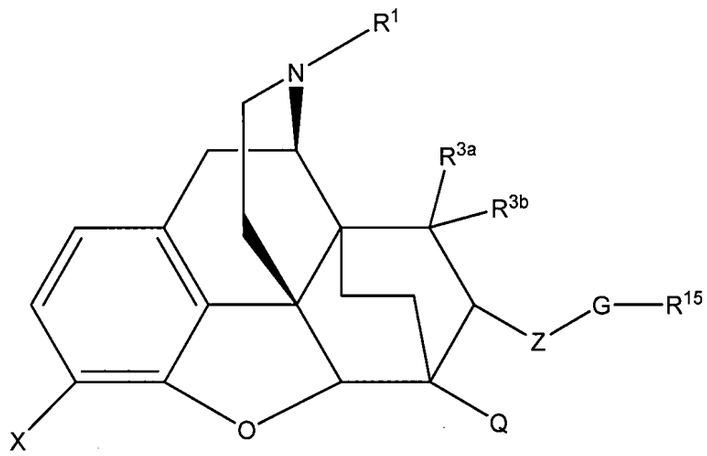
p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, $YR^2R^8$ tomados juntos forman $R^{15}$.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I según se definen anteriormente, sin embargo tienen la Fórmula general II:

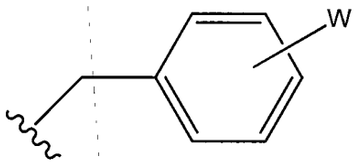



(II)

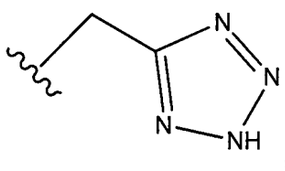
donde $R^1$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, X, Q, y Z son según de definen previamente;

G es O o $NH_2$;

$R^{15}$ se selecciona de:

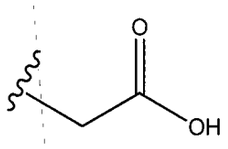
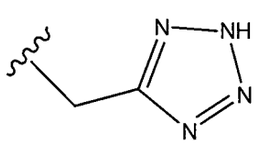
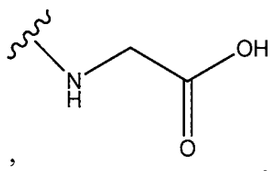
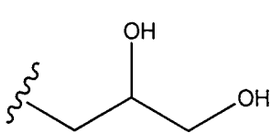
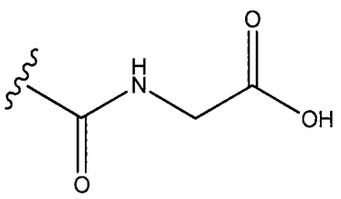
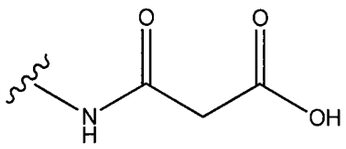
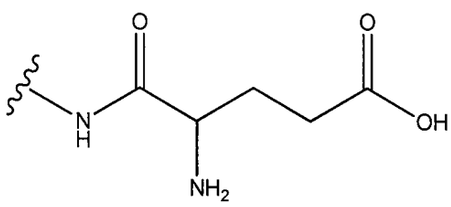



or



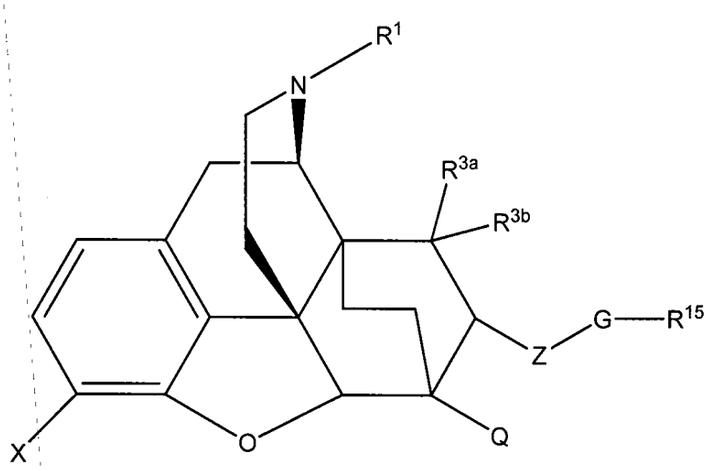

; y

W se selecciona de:







and


o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula general II:

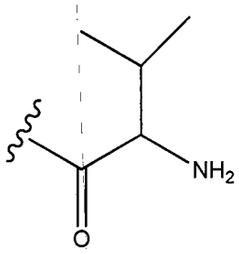


(II)

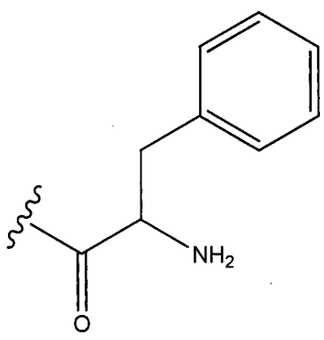
donde $R^1$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, X, Q, y Z son según se definen previamente;

G es O;

$R^{15}$ se selecciona de $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil,

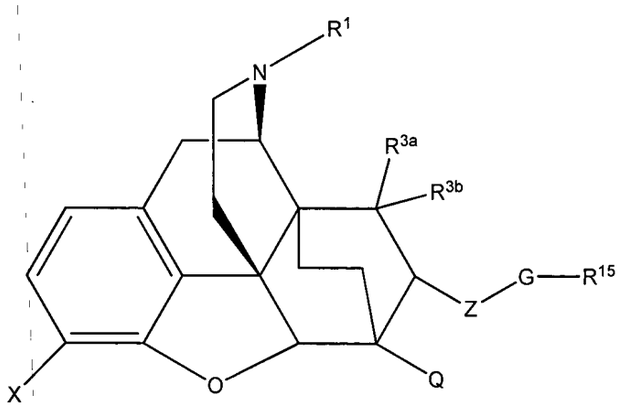



and




o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula general II:

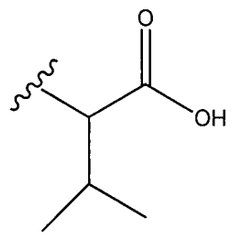



(II)

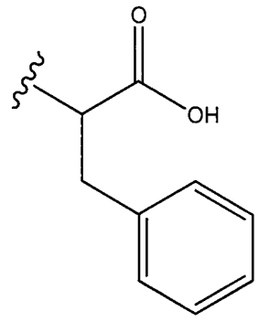
donde $R^1$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, X, Q, y Z son según se definen previamente;

G es NH;

$R^{15}$ se selecciona de $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquilo,

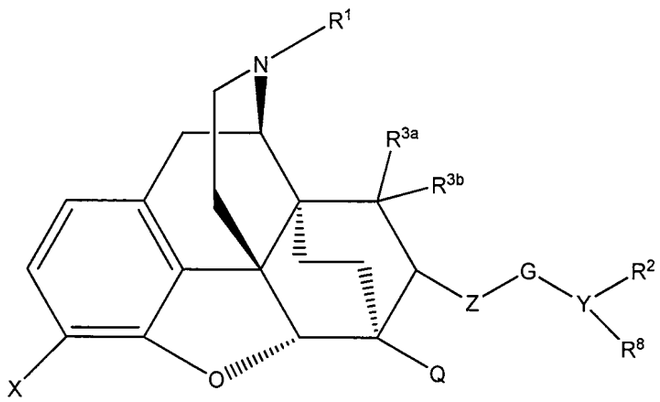


and



o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

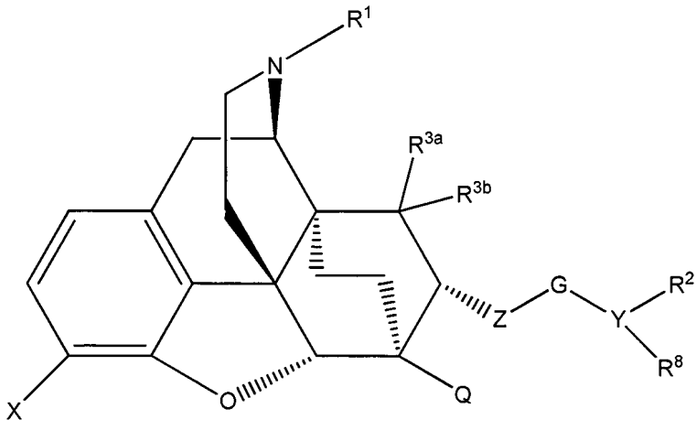
La presente invención proporciona además compuestos de Fórmula I(A):



(IA)

donde $R^1$ $R^2$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, $R^8$, G, X, Q, Y, y Z son según se define anteriormente para la Fórmula I.

En ciertas modalidades, la invención proporciona compuestos de Fórmula I(B):




(IB)

donde $R^1$ $R^2$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, $R^8$, G, X, Q, Y, y Z son según se define anteriormente para la Fórmula I.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I donde:

$R^1$ es $CH_3$ o ciclopropilo;

X se selecciona de F, $NH_2$, $NHCOCH_3$, $NHSO_2CH_3$, CN, $CO_2H$, $CONH_2$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, y $-(OCH_2CH_2)_s-OH$;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un objetivo de ciertas modalidades de la presente invención es proporcionar nuevos Compuestos de la Invención que tienen actividad antagonista en el receptor ORL-1 que es mayor que los compuestos disponibles actualmente, por ejemplo, JTC-801 (descrito en WO 99/48492; y Shinkai et al., "4-aminoquinolinas: Novel nociceptin antagonists with analgesic activity", *J. Med. Chem.*, 2000, 43:4667-4677) y J-113397 (descrito en WO 98/54168; y Kawamoto et al., "Discovery of the first potent and selective small molecule opioid receptor-like (ORL-1) antagonist: 1-[(3R,4R)-1-ciclooctilmetil-3-hidroximetil-4-piperidil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-one (J-113397)", *J. Med. Chem.*, 1999, 42:5061-6063).

Ciertos Compuestos de la Invención tienen actividad agonista en los receptores μ, δ y/o κ que es mayor que los compuestos disponibles actualmente, por ejemplo, morfina.

Ciertos Compuestos de la Invención tienen ambas: (i) actividad antagonista en el receptor ORL-1; y (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores μ, δ y/o κ. Ciertos Compuestos de la Invención tienen ambas: (i) actividad antagonista en el receptor ORL-1; y (ii) actividad agonista en el receptor μ. Ciertos compuestos de la invención tendrán ambas: (i) actividad antagonista en el receptor μ; y (ii) actividad agonista en el receptor κ. Ciertos compuestos de la invención tendrán: (i) actividad antagonista en el receptor ORL-1; (ii) actividad antagonista en el receptor μ; y (iii) actividad agonista en el receptor κ. Ciertos compuestos de la invención tendrán: (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 pueden ser útiles como analgésicos; antiinflamatorios, diuréticos; anestésicos, agentes neuroprotectores; antihipertensivos, ansiolíticos; agentes para el control del apetito; reguladores de la audición; antitusivos; antiasmáticos; antiepilépticos; anticonvulsivos; moduladores de la actividad locomotora; moduladores del aprendizaje y memoria; reguladores de la liberación de neurotransmisores; moduladores de la liberación de hormonas; moduladores de la función renal; antidepresivos; agentes para tratar la pérdida de memoria debido de la enfermedad de Alzheimer u otras demencias; agentes para tratar la abstinencia del alcohol y/o drogas de adicción; o agentes para controlar el equilibrio de agua o excreción de sodio; agentes para tratar trastornos de presión arterial, UI, úlceras, IBD, IBS, diarrea, constipación, trastornos adictivos, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, accidente vascular encefálico, un ataque, condiciones pruríticas, psicosis, trastornos cognitivos, déficits de memoria, función restringida del cerebro, corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, disquinesia y o depresión (donde cada una es una "Condición").

La presente invención proporciona además métodos para tratar una Condición que comprende administrar a un individuo con necesidad de éste una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Invención. En ciertas modalidades, la Condición es dolor (dolor crónico o agudo). Los Compuestos de la Invención son particularmente útiles para tratar el dolor crónico. En ciertas modalidades, el Compuesto de la Invención es un antagonista del receptor

ORL-1. En otras modalidades, el Compuesto de la Invención es una agonista en uno o más de los receptores μ, δ y/o κ. En otras modalidades, el Compuesto de la Invención, es ambos un antagonista del receptor ORL-1 y un agonista en uno o más de los receptores μ, δ y/o κ. En otras modalidades, el Compuesto de la Invención es ambos, un antagonista del receptor ORL-1 y un agonista en el receptor μ. En ciertas modalidades no limitantes, el Compuesto de la Invención produce menores efectos secundarios y/o menos efectos secundarios severos que los compuestos de opioides analgésicos disponibles actualmente cuando se administran en dosis que producen niveles equivalentes de analgesia y/o antihiperalgesia.

En ciertas modalidades no limitantes, el Compuesto de la Invención exhibe un curva dosis-respuesta esencialmente lineal, de manera que la curva de dosis-respuesta en forma de campana observada para la mayoría de los analgésicos opioides (es decir, altas y bajas dosis no producen analgesia significativa, mientras una dosis de rango medio produce analgesia) no se observa para el Compuesto de la Invención. Por lo tanto, se espera que sea más fácil ajustar la dosis a una dosis efectiva del Compuesto de la Invención en un paciente de lo que es para analgésicos opioides convencionales. Se espera además que el Compuesto de la Invención produzca analgesia efectiva y/o antihiperalgesia en un paciente que se ha vuelto tolerante a los opioides convencionales y para quienes un opioide convencional ya no es un tratamiento efectivo. Se espera además que un Compuesto de la Invención produzca analgesia efectiva y/o antihiperalgesia en dosis que no induzcan efectos secundarios como depresión respiratoria en pacientes para quienes una dosis de un opioide convencional que es lo suficientemente alto para ser un tratamiento efectivo además induce efectos secundarios significativos como depresión respiratoria.

La presente invención proporciona además métodos para prevenir una Condición, que comprende administrar a un animal con necesidad del mismo, una cantidad efectiva para prevenir una Condición de un Compuesto de la Invención.

Otro objetivo de la invención es proporcional compuestos análogos de buprenorfina útiles para tratar o prevenir la constipación, preferentemente, la constipación inducida por receptores opioides μ. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I a continuación, y las sales, prodrogras y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad como antagonistas de receptores μ (referidos colectivamente de aquí en adelante

como "Compuestos de la Invención"). En ciertas modalidades, se espera que los Compuestos de la Invención tengan actividad dual tanto en los antagonistas de receptores μ como agonistas de receptores κ. En otras modalidades, se espera que los Compuestos de la Invención tengan una actividad donde son antagonistas de receptores μ, agonistas de receptores κ, antagonistas de receptores δ e inactivos en receptores ORL-1. Incluso en otras modalidades, se espera que ciertos Compuestos de la Invención tengan una actividad donde son antagonistas de receptores μ, agonistas de receptores κ, antagonistas de receptores δ y antagonistas de receptores ORL-1. En otras modalidades, se espera que ciertos Compuestos de la Invención tengan una actividad donde son antagonistas de receptores μ, agonistas de receptores κ y antagonistas de receptores δ y agonistas parciales de receptores ORL-1. Se espera que ciertos Compuestos de la Invención estén esencialmente restringidos al tracto gastrointestinal.

Los compuestos de la Invención que tienen actividad antagonista μ y están esencialmente restringidos al tracto gastrointestinal reducirán o prevendrán significativamente la constipación que de otra forma ocurriría en un paciente como resultado del tratamiento con un agonista μ. En una modalidad, la reducción o prevención de la constipación se obtiene sin reducir el efecto analgésico deseado del agonista μ. Los Compuestos de la Invención que además exhiben actividad agonista κ deberían estimular además la motilidad GI a través de un mecanismo mediado por un receptor diferente de μ.

La presente invención proporciona un método para tratar una Condición en un animal. En ciertas modalidades, la Condición tratada será el dolor (dolor agudo o crónico). La presente invención proporciona además un método para tratar o prevenir la constipación, preferentemente, la constipación asociada con la terapia con un agonista opioide μ, al administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención al paciente con necesidad de dicho tratamiento o prevención. En una modalidad, el Compuesto de la Invención es un antagonista μ antagonist que está esencialmente restringida al tracto gastrointestinal. En otra modalidad, el Compuesto de La invención es tanto un antagonista μ como un agonista κ y está esencialmente restringido al tracto gastrointestinal. En otra modalidad, el método comprende coadministrar a un paciente tanto una cantidad efectiva de una Compuesto de la Invención que es un antagonista μ y está esencialmente restringido al tracto gastrointestinal como una cantidad analgésicametne efectiva de un agonista μ. En otra modalidad, el método comprende la coadminsitración a un paciente

tanto de una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención que es tanto un antagonista μ como un agonista κ y que está esencialmente restringido al tracto GI, como una cantidad analgésicamente efectiva de un agonista μ.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Invención mezclado con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas como formulaciones de liberación inmediata o como formulaciones de liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas mediante cualquiera de las numerosas vías conocidas en el arte, que incluyen pero no se limitan a, oral, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosal, rectal, por inhalación, o tópica (particularmente a los oídos, nariz, ojos o piel).

La presente invención proporciona además métodos para preparar una composición, que comprende el paso de mezclar un Compuesto de la Invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

Aún, la invención se refiere además a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad efectiva de un Compuestos de la Invención.

## DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

**Fig. 1** muestra la latencia de la sacudida de la cola en ratas antes de la administración de la droga (BL), y 1, 3, 5, y 24 horas después de la administración subcutánea (s.c.) ya sea de suero fisiológico, morfina 6 mg/kg, o 0,1, 0,3, 1,0, o 3,0 mg/kg del Compuesto **22**.

**Fig. 2** muestra la latencia en la placa caliente en ratas antes de la administración de la droga (BL), y 1, 3, 5, y 24 horas después de la administración subcutánea (s.c.) ya sea de suero fisiológico, morfina 6 mg/kg, o 0,1, 0,3, 1,0, o 3,0 mg/kg del Compuesto **22**.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

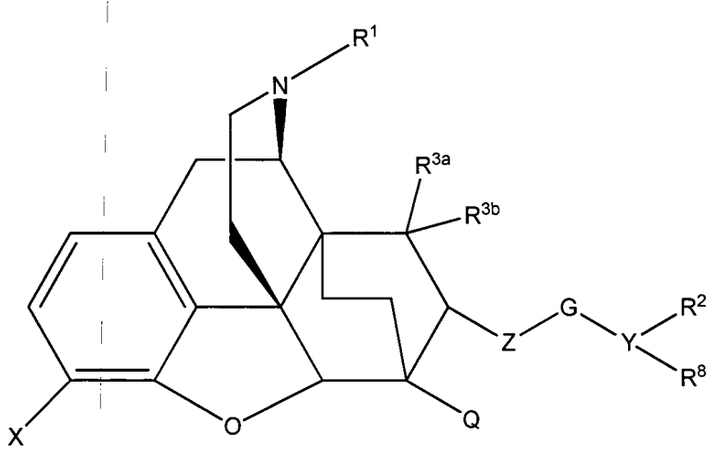
Los Compuestos de la Invención son novedosos análogos de buprenorfina. Estos son útiles para tratar una o más Condiciones como el dolor o constipación. Los Compuestos de la Invención pueden proporcionar una menor propensión a desarrollar tolerancia a los analgésicos y dependencia física.

Los Compuestos de la Invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de los receptores ORL-1 ya sea central o periféricamente, o ambas. Los Compuestos de la Invención pueden además ser útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores opioides (μ, δ, κ) ya se central o periféricamente, o ambas. La respuesta farmacodinámica puede ser atribuida al compuesto que estimula (efecto agonista) o inhibe (efecto antagonista) uno o más de los receptores. Ciertos Compuestos de la Invención pueden inhibir (o antagonizar) el receptor ORL-1, mientras además estimular (o produce el efecto agonista) uno o mas de los otros receptores (por ejemplo, como un agonista μ, δ y/o κ). Los Compuestos de la Invención que tienen una actividad agonista pueden ser agonistas totales o parciales.

En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico diferente. El agente terapéutico diferente puede ser, pero no se limita a, un agonista opioide μ, analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un inhibidor Cox-II, un antiemético, un bloqueador β-adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador del canal $Ca^{2+}$, un agente anticancerígeno, o una mezcla de los mismos.

Varios objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

La presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, -CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, -$SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo

bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, -$NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -CN, -SH, -$OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquilo;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

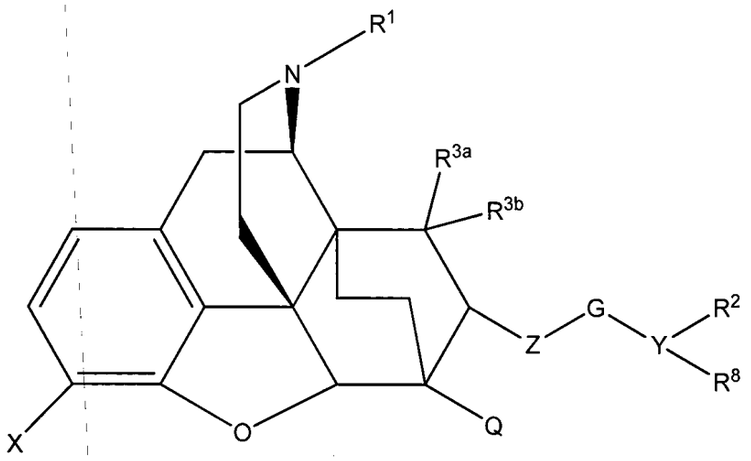
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En una modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, -CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, -$SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, -NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -CN, -SH, -$OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquilo;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COO$R^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-COO$R^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)O$R^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)O$R^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)N$R^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)N$R^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)N$R^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)N$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

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

a) $R^1$ se selecciona de;

iii. hidrógeno, o ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi o tetrazolil-($C_1$-$C_6$)alquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-COO$R^7$, -COO$R^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil,

$NR^9R^{10}$, CN, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

iv. $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_2-C_{12})$alquenil, $-(C_2-C_{12})$alquinil, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, (de 5 a 12 miembros)heteroaril-$(C_1-C_6)$alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros) -$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-COOR^7$, $NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o $-NH(C_1-C_6)$alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

o

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

vii. $-(C_1-C_{10})$alcoxi, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, y $-(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$ ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinilo, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $-(C_1-C_6)$alquil-$NH(C_1-C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-(C_1-C_6$alquil$)-CO-NR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $((C_1-C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1-C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), $-NH-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-NH-C(=O)-CH(NH_2)-(C_1-C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), $-(C_1-C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, $-NH-(C_1-C_6)$alquil-C(O)- $NR^5R^6$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

viii. -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -(($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenilo, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-$NH(C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$ -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

ix. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenilo, y -($C_2$-$C_{12}$)alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$NH(C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)-NR^5R^6$, o -$C(O)NH$-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$; o

x. 2,3-dihidroxipropilo; o

xi. 4-isoxazolilo, 4-isoxazolil($C_{1C6}$)alquil, 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolil($C_1$-$C_6$)alquilo sustituido con uno o dos grupos alquil, o

xii. $-C(=O)NH_2$ o -($C_1$-$C_6$)alquil-$C(=O)NH_2$;

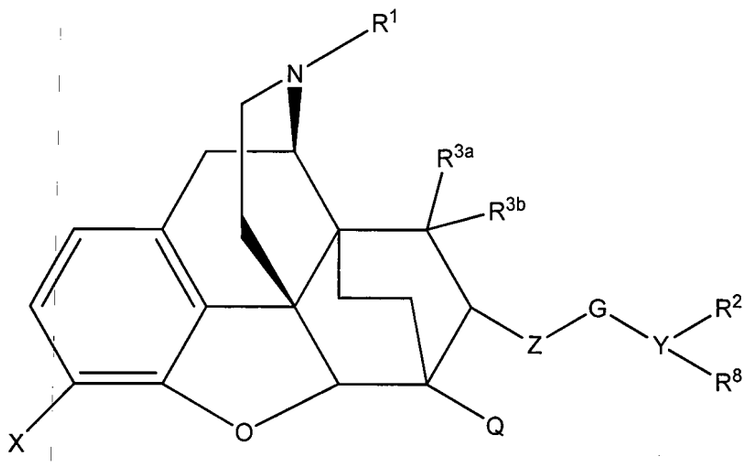
o

c) al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es independientemente seleccionado 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)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

con la condición que cuando X es OH o -($C_1$-$C_6$)alcoxi, Q es OMe, $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son ambos hidrógeno, Z está sustituido, G es O, e Y es un enlace, entonces $R^2$ es diferente de hidrógeno.

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -CONR$^5$R$^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-NR$^5$R$^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-NR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo y naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-R$^{14}$, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -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, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)NR$^5$R$^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)- NR$^5$R$^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

R$^{3a}$ y R$^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-

$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquilo;

X es seleccionado de hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_7$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$(CH_2)_p$CHOHCH$_2$OH, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

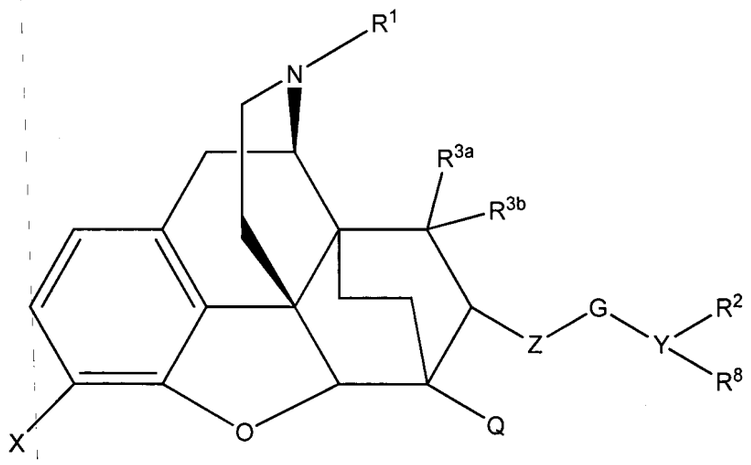
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo,

((C8-C20)tricicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), -(C1-C6)alquil, halo(C1-C6)alquil-, -(C2-C6)alquenil, -(C2-C6)alquinilo, hidroxi(C1-C6)alquil-, dihidroxi(C1-C6)alquil-, -(C1-C6)alcoxi, ((C1-C6)alcoxi)CO(C1-C6)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH2, -NH(C1-C6)alquil, -(C1-C6)alquil-NH(C1-C6)alquil-R14, CN, SH, OR4, -CONR5R6, -(C1-C6alquil)-CO-NR5R6, -COOR7, -(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C1-C6)alcoxi-COOR7, -(OCH2CH2)s-O(C1-C6)alquil, -(CH2CH2O)s-(C1-C6)alquil, ((C1-C6)alquil)sulfonil(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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-(C1-C6)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-(C1-C6)alquil-CO-OR7, -NH-C(=O)-(C1-C6)alquil-CO-OR7, -NH-C(=O)-CH(NH2)-(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -(C1-C6)alcoxi-C(O)NR5R6, -NH-(C1-C6)alquil-C(O)- NR5R6, -C(O)NH-(C1-C6)alquil-COOR7, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-;

R3a y R3b son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -(C1-C10)alquil, -(C2-C10)alquenil, -(C2-C10)alquinil, -(C1-C10)alcoxi, OH, hidroxi(C1-C6)alquil-, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), -(C1-C6)alquil-C(=O)-(C1-C6)alcoxi, -(C1-C6)alcoxi-C(=O)-(C1-C6)alquil, -(C1-C6)alquil-CN, -(C1-C6)alquil-COOR7, -(C1-C6)alcoxi-COOR7, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alcoxi-, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alcoxi-(C1-C6)alquil-, -(C4-C12)cicloalquenil, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alcoxi-, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alcoxi-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, -CONH$_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquilo;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$$CHOHCH_2OH$, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo,

con la condición que cuando X es OH o -($C_1$-$C_6$)alcoxi, Q es OMe, Z no está sustituido, G es OCO, e Y es un enlace directo, entonces:

a) $R^1$ se selecciona de;

iii. hidrógeno, o ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi 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 de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil,

$NR^9R^{10}$, CN, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

iv. $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_2-C_{12})$alquenil, $-(C_2-C_{12})$alquinil, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, (de 5 a 12 miembros)heteroaril-$(C_1-C_6)$alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros) -$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -$(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-COOR^7$, $NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o -$NH(C_1-C_6)$alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

o

b) $R^2$ se selecciona de:

iii. $-(C_1-C_{10})$alcoxi, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $CONHR^6$, $-(C_1-C_6)$alquil-CO-$NHR^6$, $-(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenilo, $-(C_6-C_{14})$bicicloalquil, $-(C_8-C_{20})$tricicloalquil, $-(C_7-C_{14})$bicicloalquenilo, $-(C_8-C_{20})$tricicloalquenilo, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_6-C_{14})$bicicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_8-C_{20})$tricicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_7-C_{14})$bicicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_8-C_{20})$tricicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, y naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -$(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinilo, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-$

$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

iv. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

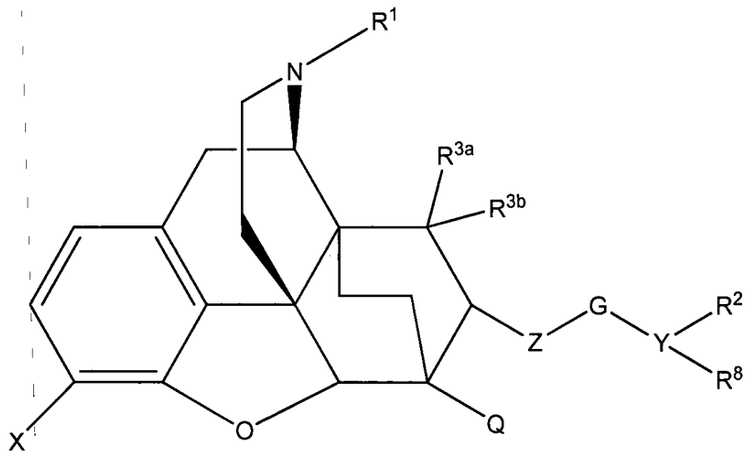
bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

c) al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es independientemente seleccionado 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)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-.

con la condición que cuando X es OH o -($C_1$-$C_6$)alcoxi, Q es OMe, $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son ambos hidrógeno, Z está sustituido, G es O, e Y es un enlace, entonces $R^2$ es diferente de hidrógeno,

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$,, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquilo;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_2$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

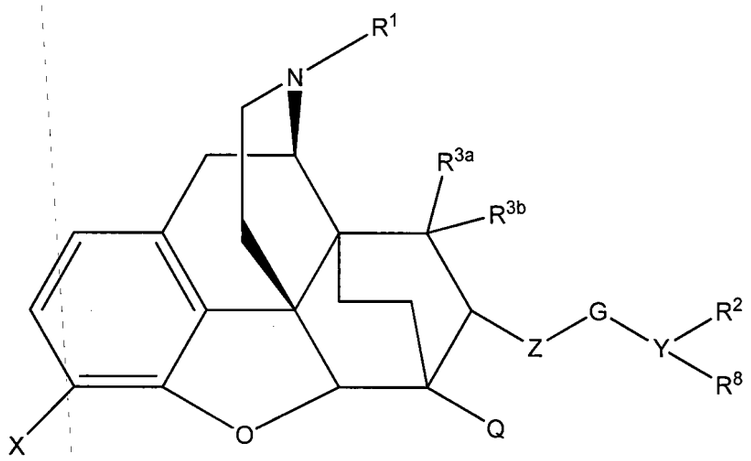
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado de

c) hidrógeno, o ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi 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 de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

d) -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, (de 5 a 12 miembros)heteroaril-($C_1$-$C_6$)alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros)-($C_1$-$C_6$)alquil, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o -NH($C_1$-$C_6$)alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$biciclоalquil, $((C_6$-$C_{14})$biciclоalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$triciclоalquil, $((C_8$-$C_{20})$triciclоalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$biciclоalquenil, $((C_7$-$C_{14})$biciclоalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$triciclоalquenilo, $((C_8$-$C_{20})$triciclоalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1$-$C_6)$alquil, halo$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinilo, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi, $((C_1$-$C_6)$alcoxi$)CO(C_1$-$C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$NH(C_1$-$C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1$-$C_6)$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-$C(=O)$-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$C(=O)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -NH-$C(=O)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -NH-$C(=O)$-$CH(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$C(O)$-$NR^5R^6$, -$C(O)$NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$C(=O)$-$(C_1$-$C_6)$alcoxi, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$C(=O)$-$(C_1$-

$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -CONH($C_1$-$C_6$)alquil;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, $-NH_2$, $-NR^2(C=O)R^8$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH-, CN, NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

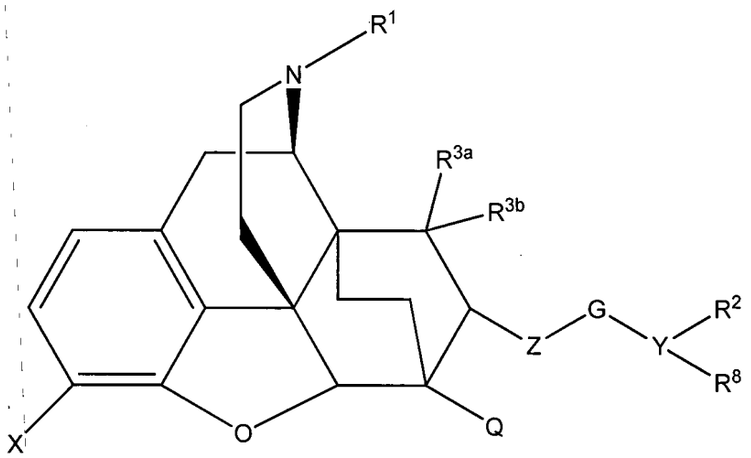
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, -OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, -CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, -$SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ es :

g) -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, y -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-

$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O), $NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

h) -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -(($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenilo, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -

$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH$(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-; o

i) -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{12})$alquenilo, y -$(C_2$-$C_{12})$alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-$CONHR^6$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-NH$(C_1$-$C_6)$alquil-$R^{14}$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH$(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-C(O)-$NR^5R^6$, y -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$; o

j) 2,3-dihidroxipropilo; o

k) 4-isoxazolilo, 4-isoxazolil$(C_1$-$C_6)$alquil, 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolil$(C_1$-$C_6)$alquilo sustituido con uno o dos grupos alquil, o

l) -C(=O)$NH_2$ o -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)$NH_2$;

$R^8$ es hidrógeno, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{12})$alquenil, -$(C_2$-$C_{12})$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, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$bicicloalquil, $((C_6$-$C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil, $((C_7$-

$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquilo;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$CHOH$CH_2$OH, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -($CH_2$)$_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

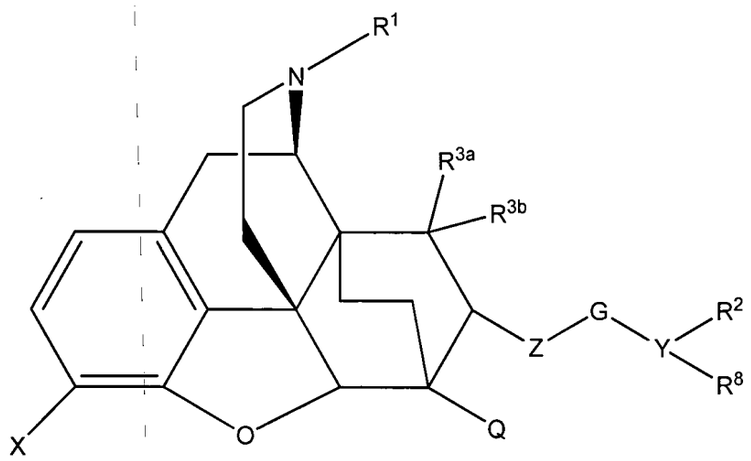
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

wherein

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(CH$_2$CH$_2$O)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-,; con la condición que al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es seleccionado de -($C_7$-$C_{10}$)alquil, -($C_7$-$C_{10}$)alquenil, -($C_7$-$C_{10}$)alquinilo, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros),

(heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G es seleccionado de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, COOH,, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH-, CN y NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

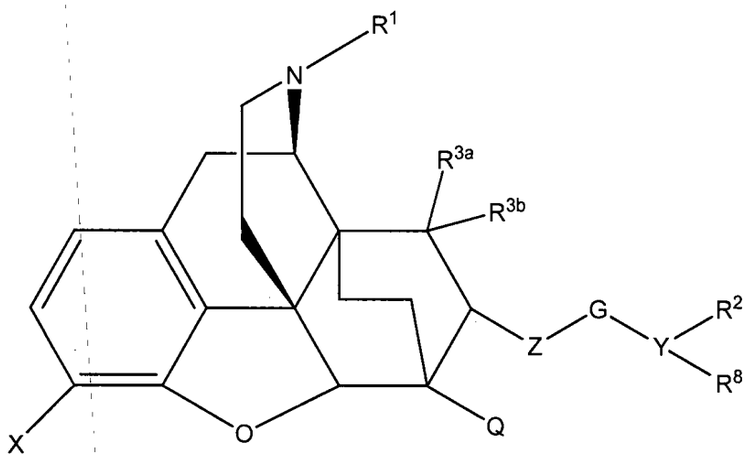
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

La presente invención además provee nuevos compuestos de la Fórmula III:




(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, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, fenilo, bencilo, hidroxi($C_1$-$C_6$) alquil-, dihidroxi($C_{1-6}$)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;

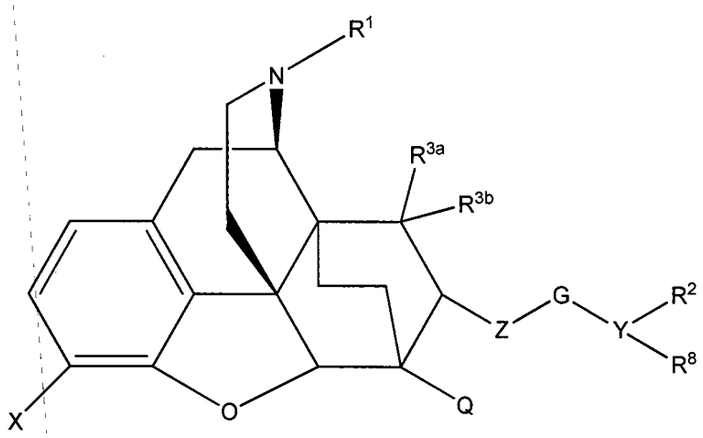
$R^1$ es seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_6$)cicloalquil, y (($C_3$-$C_6$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son ambos hidrógeno;

m es un número entero 1 o 2;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

La presente invención además provee nuevos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$bicicloalquil, $((C_6$-$C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil, $((C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1$-$C_6)$alquil, halo$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi, $((C_1$-$C_6)$alcoxi$)CO(C_1$-$C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$NH(C_1$-$C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6$alquil)-$CO$-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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, -$NH$-$CO$-$NH_2$, -$NH$-$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, o -$CH_2(halo)$, o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$bicicloalquil, $((C_6$-$C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-

$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de

3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

R$^{14}$ se selecciona de -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, -CONH$_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, NR$^9$, NR', S, SO, y SO$_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –SO$_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -NH$_2$, -NR$^2$(C=O)R$^{12}$, -CONR$^{12}$R$^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH$_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-CONH$_2$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-OH, -(CH$_2$)$_p$CHOHCH$_2$OH, CN y -NH-SO$_2$R$^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(CH$_2$CH$_2$O)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-OH,-O(C=O)R$^9$R$^{10}$, y R$^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

siempre que cuando X es 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;

iii. hidrógeno, $(C_1$-$C_{10})$alcoxi, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-; cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -$(C_1$-$C_6)$alquil, OH, halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2$(halo), -$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

iv. -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{12})$alquenil, -$(C_2$-$C_{12})$alquinil, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$;

o

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

iii. -($C_1$-$C_{10}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, N-metil-N-(metilsulfonil)metanesulfonamida, o acetimidamida;

iv. hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenil y bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

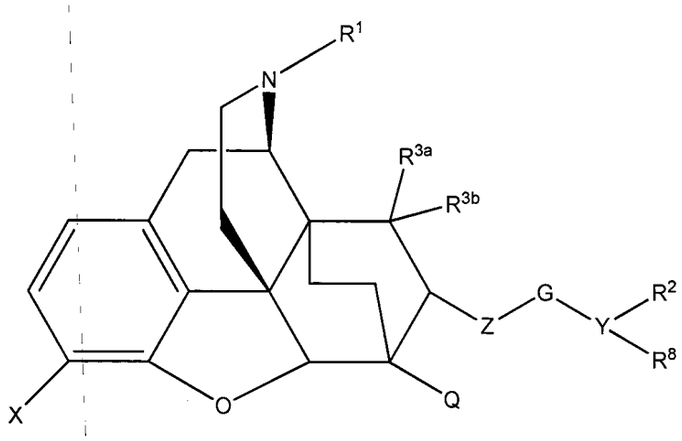
$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

o

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, o –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -

$C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $NR^9R^{10}$, CN, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_2-C_{12})$alquenil, $-(C_2-C_{12})$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, CN, $-CONR^5R^6$, $-(C_1-C_6$alquil$)-CO-NR^5R^6$, $-(C_1-C_6)$alquil$-CO-NR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil$-CO-OR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_6-C_{14})$biciclоalquil, $((C_6-C_{14})$biciclоalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_8-C_{20})$triciclоalquil, $((C_8-C_{20})$triciclоalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_7-C_{14})$biciclоalquenil, $((C_7-C_{14})$biciclоalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_8-C_{20})$triciclоalquenil, $((C_8-C_{20})$triciclоalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, bencil y naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $-(C_1-C_6)$alquil$-NH(C_1-C_6)$alquil$-R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil$-CO-OR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $((C_1-C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1-C_6)$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-$(C_1-C_6)$alquil$-CO-OR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$bicicloalquil, ($(C_6$-$C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, ($(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, ($(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil, ($(C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil, ($(C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_3$-$C_8)$cicloalquil, ($(C_3$-$C_8)$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o $(C_1$-$C_6)$alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, o (($C_3$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, (($C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{12})$alquenil, -$(C_2$-$C_{12})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_7$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH, -($CH_2$)$_p$CHOH$CH_2$OH, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros),

(heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$, y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

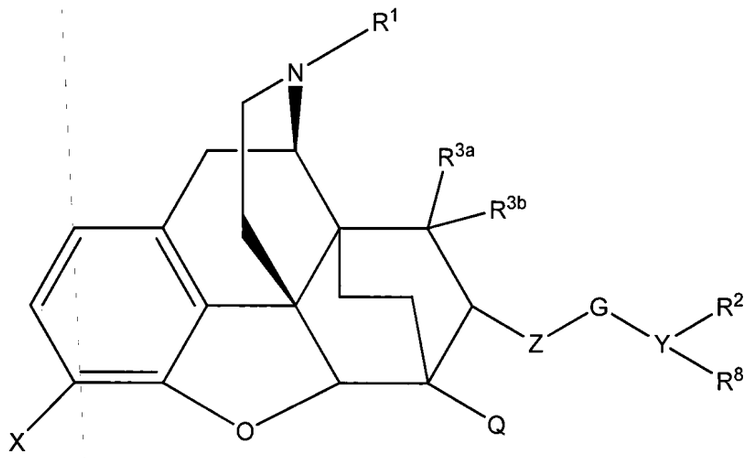
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona nuevos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo

bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-R$^{14}$, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-NR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(CH$_2$CH$_2$O)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -CH$_2$(halo), o juntos forman (=O);

R$^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -

$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, $(C_1$-$C_6)$alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es –C(=O)$(C_1$-$C_6)$alquil o –$SO_2(C_1$-$C_6)$alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C$=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CONH_2$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-COOH, , -COOH, -O-$(C_1$-$C_6)$alquil-COOH, -O-$(C_1$-$C_6)$alquil-$CONH_2$, -$(C_1$-$C_{10})$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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, CN y -NH-$SO_2R^9$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

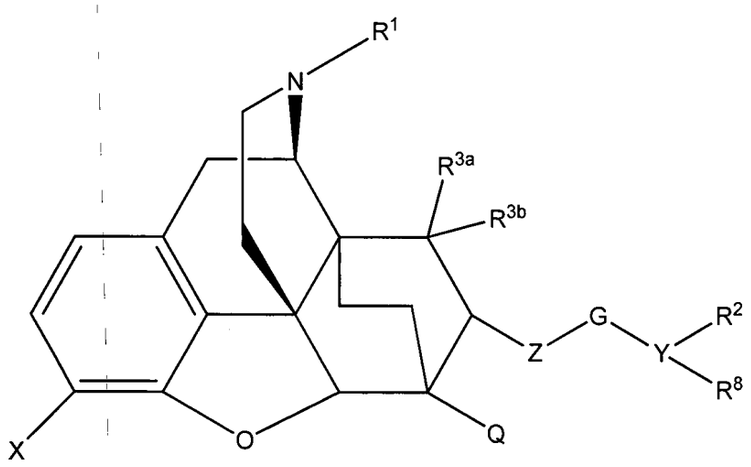
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -$(C_1$-$C_6)$alquil, OH, halógeno, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$,, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G es seleccionado de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$$CHOHCH_2OH$, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-,

$-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $-(OCH_2CH_2)_s-OH$, $-O(C=O)R^9R^{10}$ y $R^{14}$; con la condición que Q no es OMe;

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

Y es $-(CH_2)_n-CH-$ o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

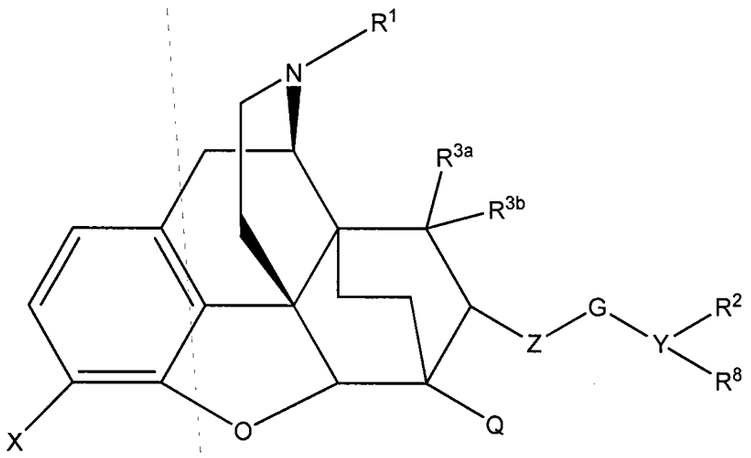
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero de 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado de

c) hidrógeno, $(C_1-C_{10})$alcoxi, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, y (heterociclo(de 3 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 de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

d) -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-

$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -CONH($C_1$-$C_6$)alquilo;

G es seleccionado de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquilo;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^8$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$-, CN y $NH\text{-}SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-$O(C=O)R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

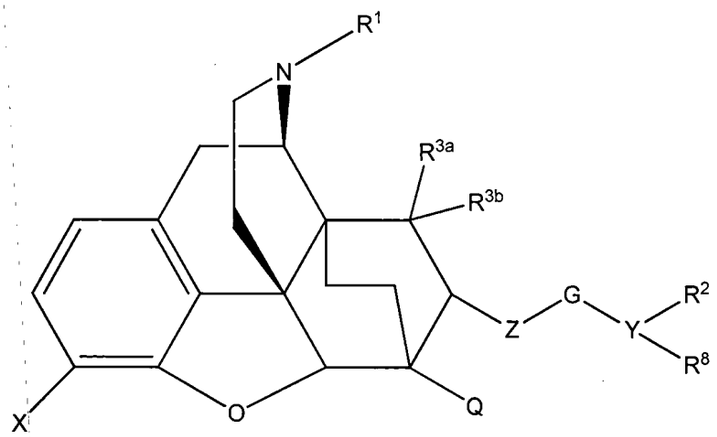
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero de 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

Al menos uno de $R^2$ o $R^8$ se selecciona independientemente de:

c) -($C_1$-$C_{10}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)biciclocalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)biciclocalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-,

(heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$-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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$; o

d) hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, y -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(CH$_2$CH$_2$O)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -CH$_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -(($C_1$-$C_6$)alquil -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -(($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil(($C_1$-$C_6$)alquil)-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil,-( ($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil) -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o –(($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil) ($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$$CHOHCH_2OH$, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

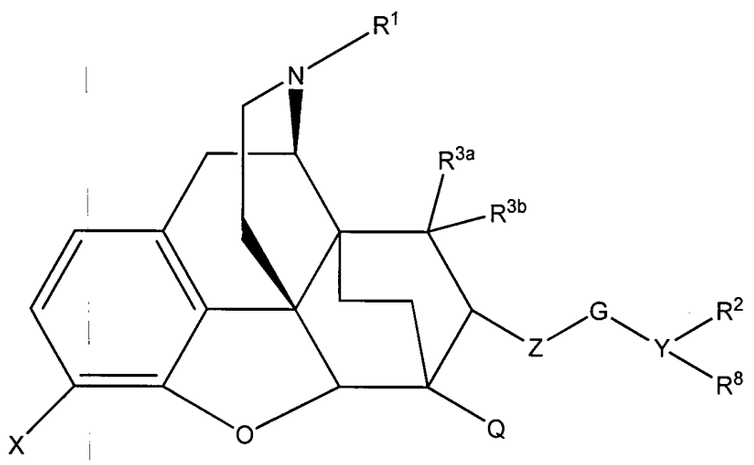
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, ($(C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-,

((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -(C1-C6)alquil, OH, halógeno, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), -(C1-C6)alquil-COOR7, NH2, -NH(C1-C6)alquil, NR9R10, CN, -CONR9R10, -NR9COR10, SR11, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

R2 y R8 son cada uno independientemente hidrógeno, -(C1-C10)alquil, -(C2-C12)alquenil, -(C2-C12)alquinil, -(C1-C10)alcoxi, -(OCH2CH2)s-O(C1-C6)alquil, -(CH2CH2O)s-(C1-C6)alquil, NH2, -NH(C1-C6)alquil, CN, -CONR5R6, -(C1-C6)alquil-CO-NR5R6, -COOR7, -(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C4-C12)cicloalquenil, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C6-C14)bicicloalquil, ((C6-C14)bicicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquil, ((C8-C20)tricicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C7-C14)bicicloalquenil, ((C7-C14)bicicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquenilo, ((C8-C20)tricicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), -(C1-C6)alquil, halo(C1-C6)alquil-, -(C2-C6)alquenil, -(C2-C6)alquinilo, hidroxi(C1-C6)alquil-, dihidroxi(C1-C6)alquil-, -(C1-C6)alcoxi, ((C1-C6)alcoxi)CO(C1-C6)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH2, -NH(C1-C6)alquil, -(C1-C6)alquil-NH(C1-C6)alquil-R14, CN, SH, OR4, -CONR5R6, -(C1-C6)alquil-CO-NR5R6, -COOR7, -(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(OCH2CH2)s-O(C1-C6)alquil, -(CH2CH2O)s-(C1-C6)alquil, ((C1-C6)alquil)sulfonil(C1-C6)alquil-, -N(SO2(C1-C6)alquil)2, -C(=NH)NH2, -NH-CO-(C1-C6)alquil, -NH-CO-NH2, -NH-(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros),

(heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinilo, y -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi; con la condición que al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es seleccionado de -($C_7$-$C_{10}$)alquil, -($C_7$-$C_{10}$)alquenil, -($C_7$-$C_{10}$)alquinilo, o -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi;

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G es seleccionado de O, -OCO-, $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$;

R' es -C(=O)($C_1$-$C_6$)alquilo o -$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, COOH,, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, $-(CH_2)_pCHOHCH_2OH$-, CN y $NH-SO_2R^9$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alcoxi-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-;

Q es seleccionado de OH, $-(C_1-C_{10})$alcoxi, $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $-(OCH_2CH_2)_s$-OH, $-O(C=O)R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es $-(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

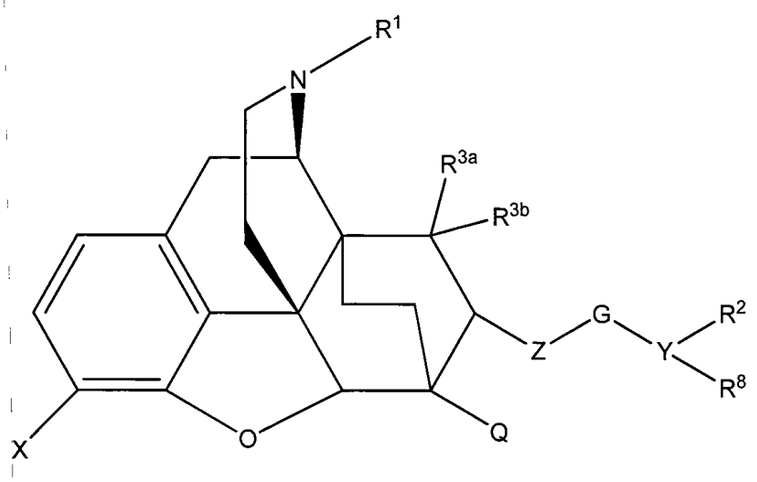
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero de 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención además proporciona novedosos compuestos de Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12

miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquilo-, -($C_1$-$C_6$) alquilo-NH($C_1$-$C_6$) alquilo-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$ alquilo)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$) alquilo-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$) cicloalquilo)-($C_1$-$C_6$)alquilo-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquilo-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, - heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-

CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquinilo)-($C_1$-$C_6$)alquilo-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$) alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$) alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, - aril(de 5 a 12-miembros), (aril(de 5 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillos bicíclicos(de 7 a 12-miembros), (sistema de anillos bicíclicos(de 7 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12-miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, - heteroaril(de 5 a 12-miembros), (heteroaril(de 5 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, - heterociclo(de 3 a 12-miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, - bicicloheterociclo(de 7 a 12-miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, - aril(de 5 a 12-miembros), (aril(de 5 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, - heteroaril(de 5 a 12-miembros), (heteroaril(de 5 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, - heterociclo(de 3 a 12-miembros),

(heterociclo(de 3 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, - bicicloheterociclo(de 7 a 12-miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12-miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, y -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH

G se selecciona de -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

con la condición que cuando X es OH o -($C_1$-$C_6$)alcoxi, y Q es OMe, y G es O, entonces:

d) $R^1$ se selecciona de;

iii. hidrógeno, ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

iv. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$;

o

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

iii. -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, $-CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, $-COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)biciclolalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)biciclolalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, y -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$;

hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_6$-$C_{14}$)biciclolalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)biciclolalquenil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12

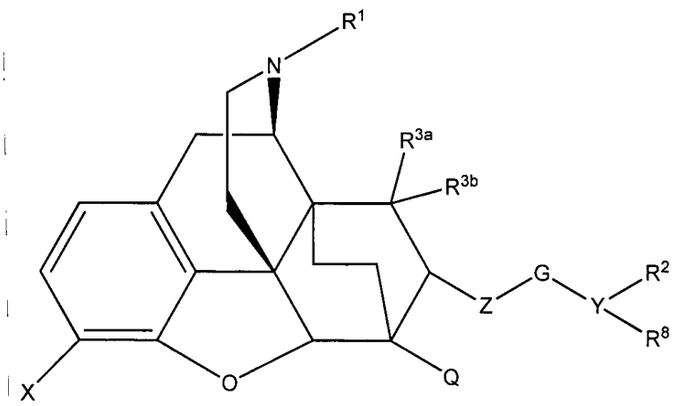
miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, y -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$;

o

f) al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es independientemente seleccionado de -($C_7$-$C_{10}$)alquil, -($C_7$-$C_{10}$)alquenil, -($C_7$-$C_{10}$)alquinilo, o -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En una modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -

$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo y naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-$NH(C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR7, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -$CH(halo)_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-

$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G es seleccionado de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X es seleccionado de hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_7$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH, -($CH_2$)$_p$CHOH$CH_2$OH-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$, y $R^{14}$;

Z es -($CH_2$)$_m$-;

Y es -($CH_2$)$_n$-CH- o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

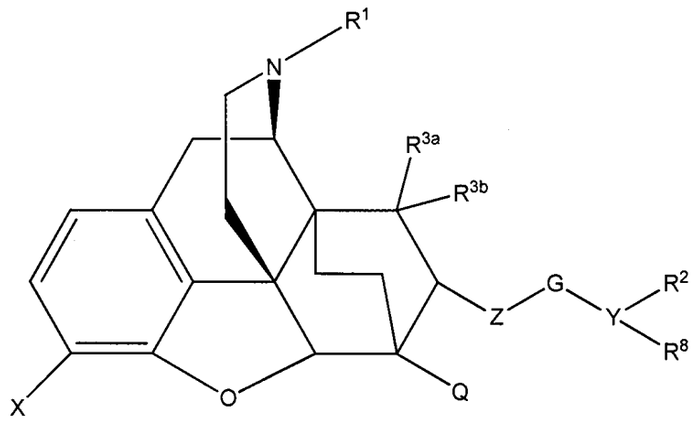
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero de 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil,

((C8-C20)tricicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C7-C14)bicicloalquenil, ((C7-C14)bicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquenilo, ((C8-C20)tricloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)3, -CH(halo)2, -CH2(halo), -(C1-C6)alquil, halo(C1-C6)alquil-, -(C2-C6)alquenil, -(C2-C6)alquinilo, hidroxi(C1-C6)alquil-, dihidroxi(C1-C6)alquil-, fenilo, bencilo, NH2, NH(C1-C6)alquil-, -(C1-C6)alquil-NH(C1-C6)alquil-R14, CN, SH, OR4, -CONR5R6, -(C1-C6alquil)-CO-NR5R6, -COOR7, -(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-;

R3a y R3b son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -(C1-C10)alquil, -(C2-C10)alquenil, -(C2-C10)alquinil, -(C1-C10)alcoxi, OH, hidroxi(C1-C6)alquil-, -C(halo)3, -CH(halo)2, o -CH2(halo), o juntos forman (=O);

R4 es seleccionado de -(C1-C6)alquil, -(C2-C6)alquenil, -(C2-C6)alquinil, -C(halo)3, hidroxi(C1-C6)alquil-, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C6-C14)bicicloalquil, ((C6-C14)bicicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquil, ((C8-C20)tricicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -(C4-C12)cicloalquenil, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C7-C14)bicicloalquenil, ((C7-C14)bicicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -(C8-C20)tricicloalquenil, ((C8-C20)tricicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12

miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR7, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G es seleccionado de -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, $-NH_2$, $-NR^2(C=O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, $-(CH_2)_pCHOHCH_2OH$-, CN y $NH-SO_2R^9$;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, $-(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $-(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es $-(CH_2)_m$-;

Y es $-(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

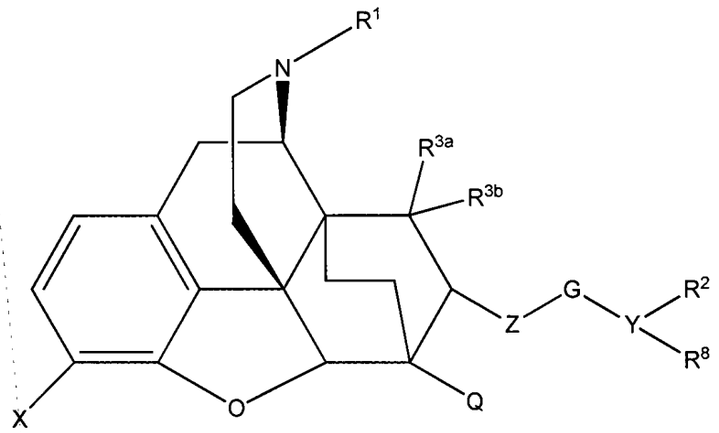
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero de 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$,, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_20$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7

a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -CH$_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o -($C_1$-

$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros),

(heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR7, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil- CONH;

G es seleccionado de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$$CHOHCH_2OH$-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$; con la condición que Q no es OMe;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

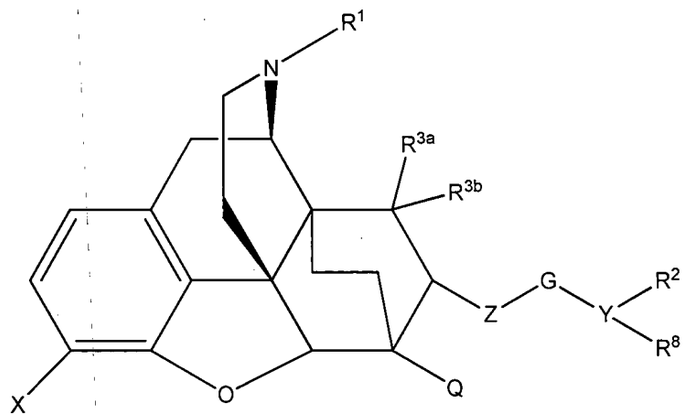
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero de 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado de

c) hidrógeno, $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, OH, halógeno, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, $NH_2$, $NH(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

d) -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $((C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1\text{-}C_6)$alquil, $NH_2$, $NH(C_1\text{-}C_6)$alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, $((C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1\text{-}$

$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -$CH_2$(halo), o juntos forman (=O);

$R^4$ es seleccionado de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-

($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-

$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, CONH($C_1$-$C_6$)alquil-;

G es seleccionado de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X es seleccionado de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^8$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$$CHOHCH_2OH$-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q es seleccionado de OH, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

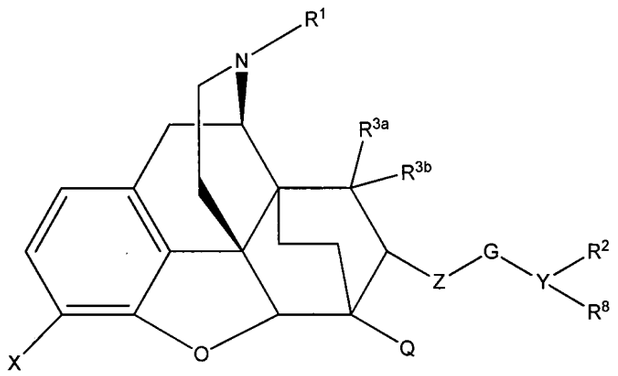
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero de 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra modalidad, la presente invención provee nuevos compuestos de la Fórmula I:



(I)

en la cual

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico (de 5 a 12 miembros), heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

Al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es independientemente seleccionado de:

c) -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinilo, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, dihidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_1$-C$_6$)alquil-NH(C$_1$-C$_6$)alquil-R$^{14}$, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -(C$_1$-C$_6$)alquil-CO-OR$^7$;

d) hidrógeno, -(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, -(C$_4$-C$_{12}$)cicloalquenilo, -(C$_6$-C$_{14}$)bicicloalquil, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquil, -(C$_7$-C$_{14}$)bicicloalquenilo, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquenilo, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo y bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste dedihidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_1$-C$_6$)alquil-NH(C$_1$-C$_6$)alquil-R$^{14}$, y -(C$_1$-C$_6$)alquil-CO-OR$^7$, -(C$_1$-C$_6$)alquil-CO-OR$^7$, -(C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil, ((C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-;

R$^{3a}$ y R$^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -(C$_1$-C$_{10}$)alquil, -(C$_2$-C$_{10}$)alquenil, -(C$_2$-C$_{10}$)alquinil, -(C$_1$-C$_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -CH$_2$(halo), o juntos forman (=O);

R$^4$ es seleccionado de -(C$_1$-C$_6$)alquil, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil, ((C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_6$-C$_{14}$)bicicloalquil, ((C$_6$-C$_{14}$)bicicloalquil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquil, ((C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_4$-C$_{12}$)cicloalquenil, ((C$_4$-C$_{12}$)cicloalquenil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_7$-C$_{14}$)bicicloalquenil, ((C$_7$-C$_{14}$)bicicloalquenil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquenil, ((C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquenil)-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenilo, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilo, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halógeno, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinilo, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12

miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ es seleccionado de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

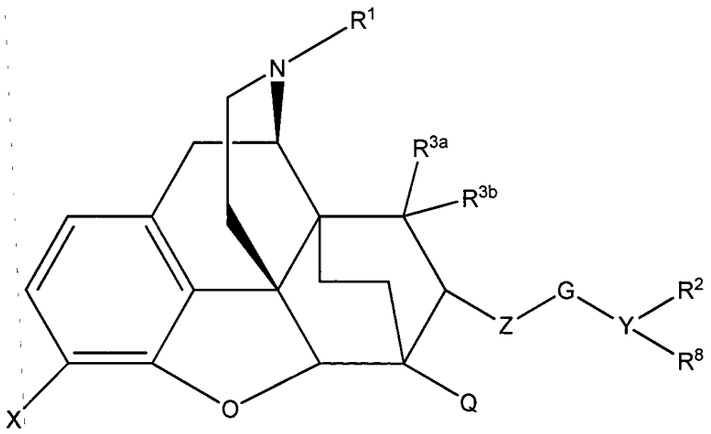
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona novedosos compuestos de 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a

12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ se seleccionan cada uno independientemente de –($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, y -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi; siempre que al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ se selecciona de -($C_7$-$C_{10}$)alquil, -($C_7$-$C_{10}$)alquenil, -($C_7$-$C_{10}$)alquinil, o –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi;

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o -($C_1$-

$C_6$)alquil-CONH, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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-, y (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil- ;

$R^9$ y $R^{10}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

Cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ 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, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-

($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, $NR^9$, S, SO, y $SO_2$;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$$CHOHCH_2OH$-, CN y NH-$SO_2R^9$;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9R^{10}$ y $R^{14}$;

Z es -$(CH_2)_m$-;

Y es -$(CH_2)_n$-CH- o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

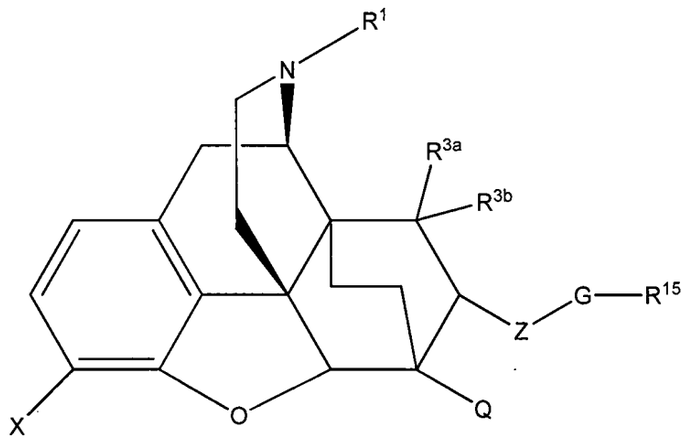
n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1 a 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I según se definen anteriormente, sin embargo tienen la Fórmula general II:

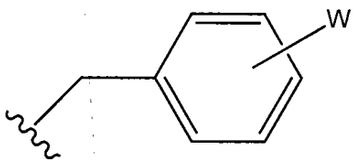



(II)

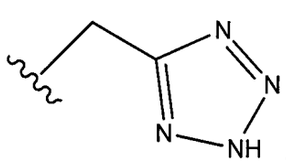
donde $R^1$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, X, Q, y Z son según se definen previamente;

G es O o $NH_2$;

$R^{15}$ se selecciona de:

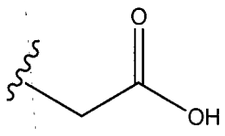
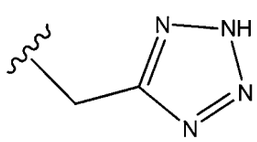
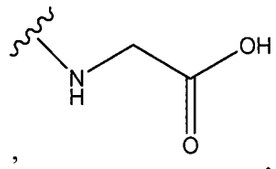
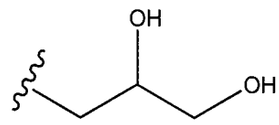
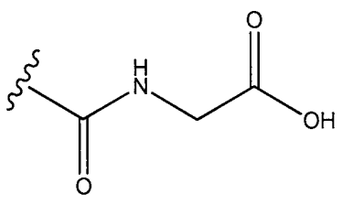
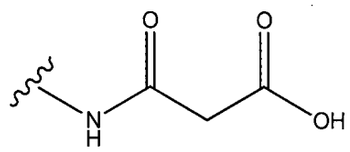
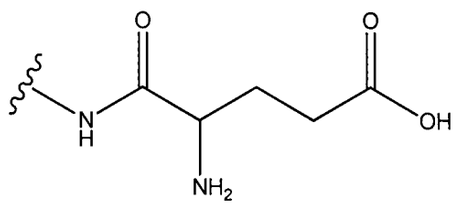



or



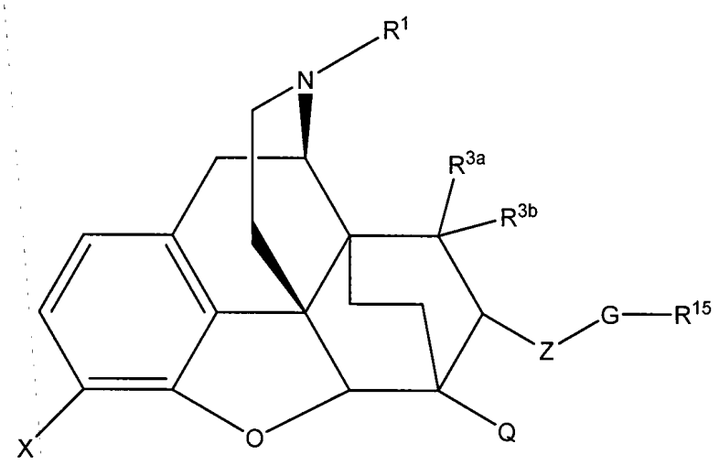

; y

W se selecciona de:


,

,

,

,

,

and


o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula general II:

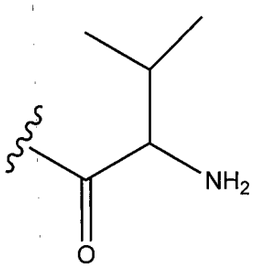


(II)

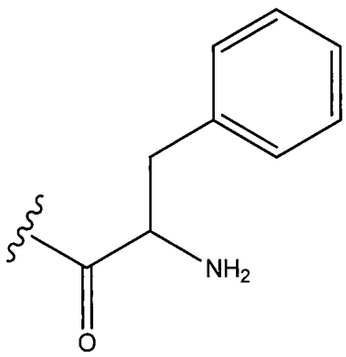
donde $R^1$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, X, Q, y Z son según se definen previamente;

G es O;

$R^{15}$ se selecciona de -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil,

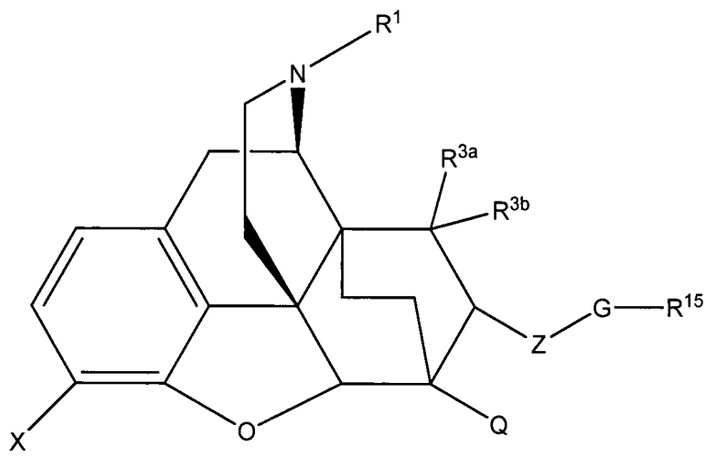



and




o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula general II:

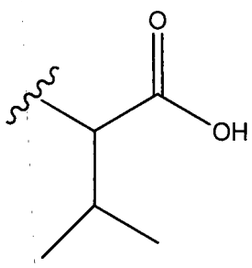



(II)

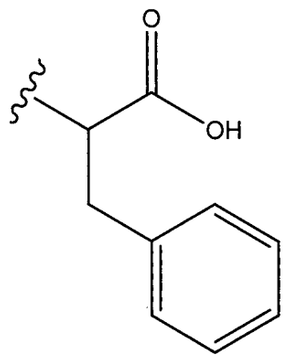
donde $R^1$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, X, Q, y Z son según se definen previamente;

G es NH;

$R^{15}$ se selecciona de $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil,



and



o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

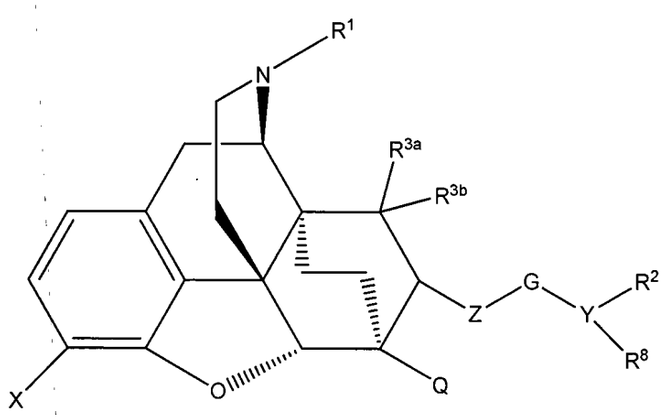
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona novedosos compuestos de Fórmula I donde:

$R^1$ es $CH_3$ o ciclopropilmetilo;

X se selecciona de F, $NH_2$, $NHCOCH_3$, $NHSO_2CH_3$, CN, $CO_2H$, $CONH_2$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, y $-(OCH_2CH_2)_s-OH$;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

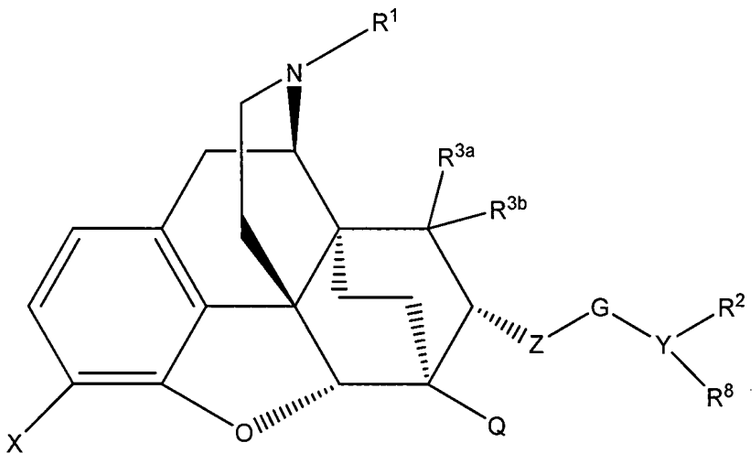
La presente invención proporciona además compuestos de Fórmula IA:



(IA)

donde $R^1$ $R^2$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, $R^8$, G, X, Q, Y, y Z son según se definen antes para la Fórmula I.

En ciertas modalidades, la invención proporciona compuestos de Fórmula IB:




(IB)

donde $R^1$ $R^2$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, $R^8$, G, X, Q, Y, y Z son según se definen anteriormente para la Fórmula I.

En una modalidad, $R^1$ es -($C_1$-$C_{10}$)alquil opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo.

En una modalidad, $R^1$ se selecciona del grupo que consiste en metil, etil, o isopropil, y preferentemente metil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo.

En otra modalidad, $R^1$ es -($C_2$-$C_{12}$)alquenil opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo.

En otra modalidad, $R^1$ se selecciona del grupo que consiste de etenilo y propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), - En otra modalidad, $R^1$ es –($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo.

En otra modalidad, $R^1$ es –($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo.

En otra modalidad, $R^1$ es (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, $R^1$ se selecciona del grupo que consiste de ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, ciclopentilmetil, y ciclohexilmetil, y preferentemente ciclopropilmetil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, $R^1$ es -arilo(de 5 a 12 miembros), -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), o -heterociclo(de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo.

En una modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es -($C_1$-$C_{10}$)alquil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ se selecciona del grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil, butil, iso-butil, ter-butil, pentil y hexil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del

grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En una modalidad, ambos R$^2$ y R$^8$ son -(C$_1$-C$_{10}$)alquil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En otra modalidad, ambos R$^2$ y R$^8$ se seleccionan del grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil, butil, iso-butil, ter-butil, pentil y hexil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En una modalidad, al menos uno de R$^2$ o R$^8$ es -(C$_2$-C$_{12}$)alquenil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En otra modalidad, al menos uno de R$^2$ o R$^8$ se selecciona del grupo que consiste de 2-metil-but-2-enil y propenil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En una modalidad, al menos uno de R$^2$ o R$^8$ es -(C$_2$-C$_{12}$)alquinil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es propinil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En una modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es –(C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil, y preferentemente ciclobutil o ciclohexil, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, ambos $R^2$ y $R^8$ son –(C$_3$-C$_{12}$)cicloalquil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es –(C$_4$-C$_{12}$)cicloalquenil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es –(C$_6$-C$_{14}$)bicicloalquil, -(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquil, -(C$_7$-C$_{14}$) bicicloalquenil, o –(C$_8$-C$_{20}$)tricicloalquenil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es -aril(de 5 a 12 miembros), y preferentemente fenil o naftalenil, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil,

hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, (=O), SH, fenilo, -C(halo)$_3$, -OC(halo)$_3$, y -O($C_1$-$C_6$)alquil.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, (=O), SH, fenilo, -C(halo)$_3$, -OC(halo)$_3$, y -O($C_1$-$C_6$)alquil.

En una modalidad, ambos $R^2$ y $R^8$ son -aril(de 5 a 12 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, ambos $R^2$ y $R^8$ son fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, fenilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, (=O), y SH.

En otra modalidad, ambos $R^2$ y $R^8$ son bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, (=O), y SH.

En una modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$) alquil-opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es fenil-($C_1$-$C_6$)alquil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, NH($C_1$-$C_6$)alquil-, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$ y -$COOR^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En una modalidad, ambos $R^2$ y $R^8$ son (aril(de 5 a 12 miembros))-(C$_1$-C$_6$) alquil- opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En una modalidad, Y, $R^2$ y $R^8$ tomados juntos son difenilpropilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En otra modalidad, ambos $R^2$ y $R^8$ son bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y preferentemente piridinil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -(C$_1$-C$_6$)alquil, halo(C$_1$-C$_6$)alquil-, -(C$_2$-C$_6$)alquenil, -(C$_2$-C$_6$)alquinil, hidroxi(C$_1$-C$_6$)alquil-, fenilo, bencilo, NH$_2$, NH(C$_1$-C$_6$)alquil-, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$ y -COOR$^7$.

En una modalidad, al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es hidrógeno.

En otra modalidad, ambos $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son hidrógeno.

En otra modalidad, al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es $-(C_1\text{-}C_6)$alquil.

En otra modalidad, al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo y isopropilo.

En otra modalidad, al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es seleccionado de $-(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $-(C_1\text{-}C_6)$alquil-CN, $-(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, o (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-.

En otra modalidad, al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es seleccionado de $CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $CH_2CN$, $CH_2CH_2C(O)OH$, o $CH_2OCH_{2C6}H_5$

En otra modalidad, ambos $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son $-(C_1\text{-}C_6)$alquil.

En otra modalidad, al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es $-CH_2$(halo).

En otra modalidad, al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ se selecciona del grupo que consiste de $CH_2F$ y $CH_2Cl$.

En otra modalidad, Z es $-CH_2-$.

En otra modalidad, Y es -CH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2-$ y Y es -CH.

En otra modalidad, Y sea un enlace directo.

En otra modalidad, Z es $-CH_2-$ y Y sea un enlace directo.

En otra modalidad, Y es $-CH_2$-CH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2-CH_2-$.

En otra modalidad, Z es $-C(CH_3)_2-$.

En otra modalidad, Y es $-CH_2$-CH y Z es $-CH_2-CH_2-$.

En otra modalidad, Z es $-CH_2-CH_2-$ y Y sea un enlace directo.

En otra modalidad, Z es $-CH_2-$ y Y es $-CH_2$-CH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2-CH_2-$ y Y es –CH.

En otra modalidad, Y es $-CH_2-CH_2-CH$.

En otra modalidad, Z es $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

En otra modalidad, Y sea un enlace directo y Z es $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

En otra modalidad, Y es $-CH_2-CH_2-CH$ y Z es $-CH_2-$.

En otra modalidad, Y es $-CH$ y Z es $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

En otra modalidad, Y es $-CH_2-CH_2-CH$ y Z es $-CH_2-CH_2-$.

En otra modalidad, Y es $-CH_2-CH$ y Z es $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

En otra modalidad, Y es $-CH$ y al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es fenilo.

En otra modalidad, Y sea un enlace directo y $R^2$ es bencilo.

En otra modalidad, Y es $-CH$ y ambos $R^2$ y $R^8$ son fenilo.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquinil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquinil, y ambos $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es -aril(de 5 a 12 miembros), y al menos uno de $R^{3a}$ y $^{R3b}$ es H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es -aril(de 5 a 12 miembros), y ambos $R^{3a}$ y $^{R3b}$ son H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquenil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquenil, y ambos $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquinil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquinil, y ambos $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es -aril(de 5 a 12 miembros), y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es -aril(de 5 a 12 miembros), y ambos $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquenil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquinil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es -aril(de 5 a 12 miembros), y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquenil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquinil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y es $-CH_2-CH_2-$, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es –aril(de 5 a 12 miembros), y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y está ausente, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es –(5 a 12 miembros)- aril, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y está ausente, $R^1$ es $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $R^2$ es –aril(de 5 a 12 miembros), y ambos $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son H.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y ausente, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquenil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y está ausente, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es $-(C_2-C_6)$alquinil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y está ausente, $R^1$ es $-(C_1-C_6)$alquil, $R^2$ es –aril(de 5 a 12 miembros), y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y está ausente, $R^1$ es $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)-(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $R^2$ es $-(C_2\text{-}C_6)$alquenil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y ausente, $R^1$ es $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)-(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $R^2$ es $-(C_2\text{-}C_6)$alquinil, y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, Z es $-CH_2$, Y está ausente, $R^1$ es $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)-(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $R^2$ es –aril(de 5 a 12 miembros), y al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ es OH.

En otra modalidad, X es halógeno.

En otra modalidad, X es flúor.

En otra modalidad, X es $-NH_2$.

En otra modalidad, X es $-NR^2(C=O)R^8$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es fenil.

En otra modalidad, ambos de $R^2$ y $R^8$ son fenil.

En otra modalidad, X es $-CONR^2R^8$.

En otra modalidad, al menos uno de $R^2$ o $R^8$ es fenil.

En otra modalidad, ambos $R^2$ y $R^8$ son fenil.

En una modalidad G es O.

En otra modalidad G es $NR^9$.

En una modalidad, cuando $R^1$ es metilo o ciclopropilmetilo, entonces X se selecciona de F, $-NH_2$, $NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, CN, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-(OCH_2CH_2)_3\text{-}O(C_1\text{-}C_6)$alquil y $-(OCH_2CH_2)_s\text{-}OH$.

En otra modalidad, cuando X es OH o $NH_2$, entonces $R^2$ se selecciona de $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)-(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $((C_3\text{-}C_{12})$aril$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, ((5- 12 miembros)heteroaril-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-; cada uno de los cuales opcionalmente sustituido.

Los compuestos específicos de la invención incluyen:

2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-7-metoxi-3-metil-6-(((2-metilbencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol **(Compuesto 1)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina **(Compuesto 2)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-9-vinil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 3)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-(9benciloxi)metil)-9-fluoro-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 4)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 5)**;

(4R,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 6)**;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 7)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol **(Compuesto 8)**;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 9)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina **(Compuesto 10)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol **(Compuesto 11)**;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 12)**;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 13)**;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 14)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-fluoro-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 15)**;

N-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)metanosulfonamida **(Compuesto 16)**;

N-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)acetamida **(Compuesto 17)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 18)**

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-9-bromo-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 19)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline-9-Carbonitrilo **(Compuesto 20)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline-9-Carboxamida **(Compuesto 21)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol **(Compuesto 22)**;

Ácido (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline-9-Carboxílico **(Compuesto 23)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 24)**;

2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol **(Compuesto 25)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 26)**;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 27)**;

N-bencil-1-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metanamina **(Compuesto 28)**;y

N-bencil-N-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)metanosulfonamida **(Compuesto 29)**;

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

Compuestos específicos de la invención incluyen además:

N-bencil-N-(((4*R*,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)metil)acetamida **(Compuesto 30)**;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 31)**;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((bencilsulfinil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 32)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 33)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 34)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 35)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 36)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 37)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 38)**;

metil 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato **(Compuesto 39)**; y

Ácido 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético **(Compuesto 40)**.

Compuestos específicos de la invención incluyen además:

3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4H)-il)propanamida **(Compuesto 41)**;

Ácido 2-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acético **(Compuesto 42)**;

Ácido 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamido)acético **(Compuesto 43)**;

2-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acetamida **(Compuesto 44)**;

2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)acetamida **(Compuesto 45)**;

Ácido 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético **(Compuesto 46)**;

1-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)etan-1,2-diol **(Compuesto 47)**;

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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea **(Compuesto 48)**;

(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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-3-fenilpropanoato **(Compuesto 49)**;

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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)amino)acético **(Compuesto 50)**;

(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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 51)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 52)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 53)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 54)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 55)**;

Ácido 3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4H)-il)propanoico **(Compuesto 56)**;

Ácido 2-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4H)-il)acético **(Compuesto 57)**;

2-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4H)-il)acetamida **(Compuesto 58)**;

Ácido 2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acético **(Compuesto 59)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 60)**;

2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acetamida **(Compuesto 61)**;

N-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida **(Compuesto 62)**;

3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)propane-1,2-diol **(Compuesto 63)**;

N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)metanosulfonamida **(Compuesto 64)**;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 65)**;

3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)bencimidamida **(Compuesto 66)**

y sales, prodrogas y solvatos farmacéuticamente aceptables de lo mismo.

En otra modalidad, los compuestos específicos de la invención incluyen:

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((bencilsulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 67);**

3-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)propano-1,2-diol **(Compuesto 68);**

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carbonitrilo **(Compuesto 69);**

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 70);**

Ácido (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carboxílico **(Compuesto 71);**

N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida **(Compuesto 72);**

2-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo **(Compuesto 73);**

N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)benzamida **(Compuesto 74);**

4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamida **(Compuesto 75);**

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carboxamida **(Compuesto 76);**

2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 77);**

2-amino-3-hidroxipropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 78);**

2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 79);**

2-amino-3-metilpentanoato (2*S*,3*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 80);**

(*S*)-2-amino-N-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)propanamida **(Compuesto 81);**

2-amino-4-metilpentanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 82);**

2,5-diamino-5-oxopentanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 83);**

2-amino-3-fenilpropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 84);**

2-amino-3-metilpentanoato de (2*S*,3*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 85);**

2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo **(Compuesto 86);**

3-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)propanoato de etilo **(Compuesto 87);**

2-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)acetonitrilo **(Compuesto 88);**

Ácido 3-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)propanoico **(Compuesto 89);**

Ácido 2-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético **(Compuesto 90);**

1-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-3-metilurea **(Compuesto 91);**

3-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-5-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)propanoato de etilo **(Compuesto 92);**

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-ol **(Compuesto 93);**

N-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida **(Compuesto 94);**

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-((2H-tetrazol-5-il)metil)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina **(Compuesto 95);**

Ácido 2-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético **(Compuesto 96);**

1-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)etano-1,2-diol **(Compuesto 97).**

Según se usa en la presente, el término "-($C_1$-$C_{10}$)alquil" se refiere hidrocarburos saturados no cíclicos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos -($C_1$-$C_{10}$) alquil de cadena lineal representativos incluyen metil, -etil, -n-propil, -n-butil, -n-pentil, -n-hexil, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Grupos -($C_1$-$C_{10}$)alquil ramificados representativos incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, isopentilo, 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, 5-metilhexilo, 6-metilheptilo, y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_1$-$C_6$)alquil" se refiere a hidrocarburo saturados no cíclicos de cadena lineal y ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos -($C_1$-$C_6$)alquil lineales representativos incluyen metil, -etil, -n-propil, -n-butil, -n-pentil, y –n-hexil. Grupos -($C_1$-$C_6$)alquil de cadena ramificada representativos incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, y 1,2-dimetilpropilo, 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, y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_2$-$C_{12}$)alquenil" se refiere a hidrocarburos no cíclicos de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Grupos -($C_2$-$C_{12}$)alquenil de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -vinil, alilo, -1-butenil, -2-butenil, -isobutilenil, -1-pentenil, -2-pentenil, -3-metil-1-butenil, -2-metil-2-butenil, -2,3-dimetil-2-butenil, -1-hexenil, -2-hexenil, 3-hexenilo, y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_2$-$C_6$)alquenil" se refiere a hidrocarburos no cíclicos de cadena lineal y ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-Carbono. Grupos -($C_2$-$C_6$)alquenil de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -vinil, alilo, -1-butenil, -2-butenil, -isobutilenil, -1-pentenil, -2-pentenil, -3-metil-1-butenil, -2-metil-2-butenil, y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_2$-$C_{12}$)alquinil" se refiere a hidrocarburos no cíclicos de cadena lineal y ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-Carbono. Grupos –($C_2$-$C_{12}$)alquinil de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -acetilenil, -propinil, -1 butinil, -2-butinil, -1-pentinil, -2-pentinil, -3-metil-1-butinil, -4-pentinil, -1-hexinil, -2-hexinil, -5-hexinil, y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_2$-$C_6$)alquinil" se refiere a hidrocarburos no cíclicos de cadena lineal y ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-Carbono. Grupos -($C_2$-$C_6$)alquinil de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -acetilenil, -propinil, -1 butinil, -2-butinil, -1-pentinil, -2-pentinil, -3-metil-1-butinil, -4-pentinil, y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_1$-$C_{10}$)alcoxi" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más grupos éter y de 1 a 10 átomos de carbono. ($C_1$-$C_{10}$)alcoxis de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -metoxi, -etoxi, propoxi, butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, metoximetil, 2-metoxietil, -5-metoxipentil, 3-etoxibutil y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_1$-$C_6$)alcoxi" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más grupos éter y desde 1 a 6 átomos de carbono. ($C_1$-$C_5$)alcoxis de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -metoxi, -etoxi, propoxi, butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, metoximetil, 2-metoxietil, -5-metoxipentil, 3-etoxibutil y similares.

Como se utiliza aquí, "-($C_1$-$C_5$)alcoxi" representa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que posee uno o más grupos éter y desde 1 a 5 átomos de carbono. Grupos ($C_1$-$C_5$)alcoxi de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -metoxi, -etoxi, -propoxi, -butiloxi, -pentiloxi, -metoximetilo, -2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, -3-etoxibutilo y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil" se refiere a un hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. ($C_3$-$C_{12}$)cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

Según se usa en la presente, "-($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo alquil cíclico saturado. ($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquilos representativos incluyen -indanil, -norbornil, -1,2,3,4-tetrahidronaftalenil, -5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, -perhidronaftalenil, y similares.

Según se usa en la presente, "-($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil" significa un sistema de anillo de hidrocarburo tricíclico que tiene de 8 a 20 átomos de carbono y al menos un anillo alquil cíclico saturado. ($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquilos representativos incluyen -pirenil, -adamantil, -1,2,3,4-tetrahidroantracenil, -perhidroantracenil -aceantrenil, -1,2,3,4-tetrahidropenantrenil, -5,6,7,8-tetrahidrofenantrenil, -perhidrofenantrenil, tetradecahidro-1*H*-Ciclohepta[*a*]naftalenilo, tetradecahidro-1*H*-Cicloocta[*e*]indenilo, tetradecahidro-1*H*-Ciclohepta[*e*]azulenilo, hexadecahidrocicloocta[*b*]naftalenilo, hexadecahidrociclohepta[*a*]heptalenilo, triciclo-pentadecanilo, triciclo-octadecanilo, triciclo-nonadecanilo, triciclo-icosanilo, y similares.

Según se usa en la presente, el término "-($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil" se refiere a un hidrocarburo cíclico que tiene de 4 a 12 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-Carbono. Los radicales -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil representativos incluyen - ciclobutenil , - Ciclopentenil, -Ciclopentadienil, -Ciclohexenil, -Ciclohexadienil, -Cicloheptenil, - Cicloheptadienil, -Cicloheptatrienil, -Ciclooctenil, -Ciclooctadienil, -Ciclooctatrienil, - Ciclooctatetraenil, -Ciclo-nonenil, -Ciclononadienil, -Ciclodecenil, -Ciclodecadienil, - norbornenil, y similares.

Según se usa en la presente, "-($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que tiene al menos un enlace doble carbono-Carbono en al menos uno de los anillos y de 7 a 14 átomos de carbono. ($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenilos representativos incluyen - biciclo[3.2.0]hept-2-enil, -indenil, -pentalenil, -naftalenil, -azulenil, -heptalenil, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenil y similares.

Según se usa en la presente, "-($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil" significa un sistema de anillo de hidrocarburo tricíclico que tiene al menos un enlace doble carbono-Carbono en uno de los anillos

y de 8 a 20 átomos de carbono.($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenilos representativos incluyen -antracenil, -fenantrenil, -fenalenil, -acenaftalenil, como-indacenil, s-indacenilo, 2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-Cicloocta[*e*]indenilo, 2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-Ciclohepta[a]naftalenilo, 8,9,10,11-tetrahidro-7*H*-Ciclohepta[*a*]naftalenilo, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-Ciclohepta[*a*]heptalenilo, 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-tetradecahidro-diciclohepta[*a,c*]ciclooctenilo, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-dibenzo[*a,d*]ciclononenilo, y similares.

Según se usa en la presente, "-heterociclo(de 3 a 12 miembros)" o "-heterociclo(de 3 a 12 miembros)" significa un anillo heterocíclico monocíclico que es ya sea saturado, o insaturado, no aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomos; 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 o 4 heteroátomos; y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente del nitrógeno (el cual puede ser cuaternizado), oxígeno y azufre (incluyen sulfóxido y sulfona). The -heterociclo(de 3 a 12 miembros) puede adherirse a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Heterociclo(de 3 a 12 miembros) representativos incluyen tiazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

Como se utiliza aquí, "-heterociclo(de 4 a 8 miembros)" o "-heterociclo(de 4 a 8 miembros)" significa un anillo heterociclo monocíclico de 4 a 8 miembros en el anillo el cual es saturado o no saturado, no aromático. 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 es independientemente seleccionado de nitrógeno (el que puede estar cuaternizado), oxígeno, y azufre (incluyendo sulfóxido y sulfona). El -heterociclo(de 4 a 8 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Los heterociclos(de 4 a 8 miembros) representativos incluyen morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo,

oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

Según se usa en la presente, "-bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros)" o "-bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros)" significa un anillo heterocíclico, bicíclico de 7 a 12 miembros que es ya sea saturado, insaturado, no aromático o aromático. Al menos un anillo del biciclo heterociclo contiene al menos un heteroátomo. Un bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros) contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del nitrógeno (el cual puede ser cuaternizado), oxígeno, y azufre (incluyendo sulfóxido y sulfona). El –bicicloheterociclo (de 7 a 12 miembros) puede estar adherido a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los bicicloheterociclos (de 7 a 10 miembros) representativos incluyen -quinolinil, -isoquinolinil, -cromonil, -cumarinil, -indolil, -indolizinil, -benzo[b]furanil, -benzo[b]tiofenilo, -indazolil, -purinil, -4H-quinolizinil, -isoquinolil, -quinolil, -ftalazinil, -naftiridinil, -carbazolil, -β-carbolinil, -indolinil, isoindolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, pirrolopirrolilo y similares.

Según se usa en la presente un "aril(de 5 a 12 miembros)" significa un anillo carbocíclico que contiene 5 a 12 átomos de carbono, que incluyen ambos sistemas de anillo mono y bicíclicos. Grupos arilo (de 5 a 12 miembros) representativos incluyen -indenil, -fenilo, -naftil, y similares.

Como se utiliza aquí un "-arilo bicíclico (de 7 a 12 miembros)" significa un anillo aromático bicíclico carbocíclico que contiene de 7 a 12 átomos de carbono. Grupos aril bicíclico -(de 7 a 12 miembros) representativos incluyen -indenilo, -naftilo, y similares.

Como se utilizó aquí un "-ariloxi(de 5 a 12 miembros)" significa un oxígeno sustituido por un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 12 átomos de carbono, incluyendo ambos sistemas de anillo mono- y bicíclicos. Grupos -ariloxi(de 5 a 12 miembros) representativos incluyen fenoxi y 4-fluorofenoxi, y similares.

Como se utilizó aquí un "hidroxi($C_1$-$C_6$)alquilo" significa cualquiera de los grupos $_{C1-6}$ alquilo sustituidos antes mencionados por uno o más grupos hidroxi. Los grupos hidroxi($C_1$-$C_6$)alquilo representativos incluyen grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y hidroxibutilo, y especialmente hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-

hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo

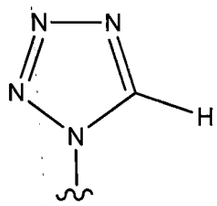
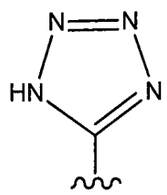
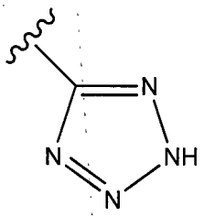
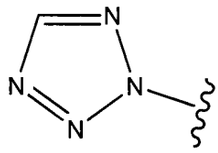
Como se utilizó aquí un "dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquilo" significa cualquiera de los grupos $_{C1-6}$ alquilo antes mencionados sustituidos por dos grupos hidroxi. Grupos dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquilo representativos incluyen grupos dihidroxietilo, dihidroxipropilo y dihidroxibutilo, y especialmente 1,2-dihidroxietilo, 1,3-dihidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxibutilo, 1,4-dihidroxibutilo, y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

Como se utilizó aquí un "anillo -carbocíclico(de 5 a 12 miembros)" significa un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que posee desde 5 a 12 átomos de carbono, que es ya sea saturado, insaturado, no aromático o aromático.

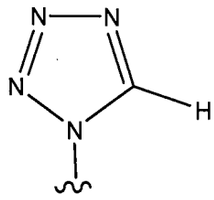
Como se utilizó aquí un "sistema de anillo -bicíclico(de 7 a 12 miembros) " significa un anillo carbocíclico o heterocíclico de 7- a 12 miembros, el cual puede ser ya sea insaturado, saturado, no-aromático o aromático.

Según se usa en la presente, "-heteroaril(de 5 a 12 miembros)" significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 12 miembros, que incluye ambos sistemas mono y bicíclico, donde al menos un átomo de carbono (de uno o ambos anillos) es reemplazado con un heteroátomo independientemente seleccionado del nitrógeno, oxígeno y azufre o al menos dos átomos de carbono de uno o ambos anillos son reemplazados con un heteroátomo independientemente seleccionado del nitrógeno, oxígeno y azufre. En una modalidad, uno de los anillos del radical heteroaril bicíclico (de 5 a 12 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. En otra modalidad, ambos anillos del radical heteroaril bicíclico(de 5 a 12 miembros) contienen al menos un átomo de carbono. Los heteroarilos(de 5 a 12 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tienilo, tiadiazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y similares.

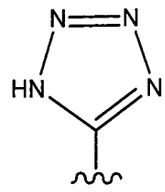
Como se utiliza aquí, la frase "grupo tetrazolilo" significa




or


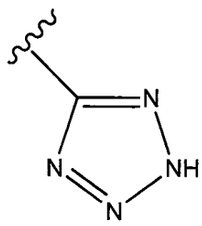
En una modalidad, el grupo tetrazolilo es



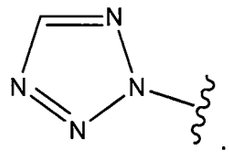
En otra modalidad, el grupo tetrazolilo es



En otra modalidad, el grupo tetrazolilo es



En otra modalidad, el grupo tetrazolilo es



Según se usa en la presente, los términos "halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Según se usa en la presente, "-$CH_2$(halo)" significa un grupo metil donde uno de los hidrógenos del grupo metil ha sido reemplazado con un halógeno. Grupos -$CH_2$(halo) representativos incluyen -$CH_2F$, -$CH_2Cl$, -$CH_2Br$, y -$CH_2I$.

Según se usa en la presente, "-CH(halo)$_2$" significa un grupo metilo donde dos de los hidrógenos del grupo metil han sido reemplazados con un halógeno. Grupos CH(halo)$_2$ representativos incluyen -$CHF_2$, -$CHCl_2$, -$CHBr_2$, -CHBrCl, -CHClI, y -$CHI_2$.

Según se usa en la presente, "-C(halo)$_3$" significa un grupo metilo donde cada uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido reemplazado con un halógeno. Grupos -C(halo)$_3$ representativos incluyen -$CF_3$, -$CCl_3$, -$CBr_3$, y -$CI_3$.

Según se usa en la presente, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que es tanto sustituido como no sustituido.

Los sustituyentes opcionales en los grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indica lo contrario, incluyen 1, 2, o 3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, bencilo, (=O), halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, $OR^4$ (como -OC(halo)$_3$ y -O($C_1$-$C_6$)alquil), -$CONR^5R^6$, y -$COOR^7$, donde $R^4$ se selecciona del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), y -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros); $R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o junto con el átomo de

nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8- miembros); y $R^7$ se selecciona del grupo que consiste 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-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -NH-C(=O)-NH-($C_1$-$C_6$)alquil, -NH-C(=O)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, y (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-.

Como se utiliza aquí, el término " Z no está sustituido" significa que Z es "-$(CH_2)_m$-" y m es seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

Como se utilizó aquí, el término " Z está sustituido" de manera que Z es "-$(CH_2)_m$-" y m es seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo –($C_1$-$C_6$)alquilo.

Según se usa en la presente, los compuestos que se unen a los receptores e imitan los efectos regulatorios de ligandos endógenos se definen como "agonistas". Los compuestos que se unen a los receptores y son sólo parcialmente efectivos como agonistas se definen como "agonistas parciales". Los compuestos que se unen a un receptor pero no produce ningún efecto regulatorio, más bien bloquea la unión de ligandos al receptor se definen como "antagonistas". (Ross and Kenakin, "Ch. 2: Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the

Relationship Between Drug Concentration and Effect", pp. 31-32, in *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics,* 10th Ed. (J.G. Hardman, L.E. Limbird and A.Goodman-Gilman eds., 2001).

Los Compuestos de la Invención pueden estar en forma de prodrogas de los compuestos de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II, o Fórmula III. Las prodrogras son moléculas en un vehículo unidas de manera covalente que libera un Compuesto activo de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II, o Fórmula III *in vivo*. Los ejemplos no limitantes típicamente incluirán ésteres de los Compuestos de la Invención que pueden ser metabolizados al Compuestos activo mediante la acción de las enzimas en el cuerpo. Dichas prodrogas pueden prepararse al hacer reaccionar un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II, o Fórmula III con un anhídrido como anhídrido succínico.

Los Compuestos de la Invención pueden ser isotópicamente marcados (es decir, radio-marcados. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}O$, $^{17}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$ y $^{36}Cl$, respectivamente, y preferentemente $^{3}H$, $^{11}C$, y $^{14}C$. Los Compuestos Isotópicamente-marcados de la Invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en el arte en vista de esta divulgación. Por ejemplo, los Compuestos tritiados de la Invención pueden prepararse al introducir tritio en el Compuesto en particular mediante la deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor sustituido por halógeno apropiado de un Compuesto de la Invención con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado como Pd/C en presencia de una base. Otros métodos apropiados para preparar compuestos tritiados se describen generalmente en Filer, Isotopes in the Physical y Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987). Los compuestos marcados con $^{14}C$ pueden ser preparados al emplear materiales de partida que tienen un carbono $^{14}C$

Los Compuestos Isotópicamente marcados de la Invención, así como las sales, prodrogas y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar como radioligandos para analizar la unión de compuestos a un receptor opioide u ORL-1. Por ejemplo, un Compuesto radio-marcado de la Invención puede usarse para caracterizar la unión específica de un Compuesto de prueba o candidato al receptor. Los ensayos de unión que utilizan compuestos

radio-marcados pueden proporcionar una alternativa a las pruebas en animales para la evaluación de relaciones actividad-estructura química. En una modalidad no limitante, la presente invención proporciona un método para seleccionar un Compuesto candidato para determinar la capacidad de unión a un receptor opioide o ORL-1, que comprende los pasos de: a) introducir una concentración fija del Compuesto radio-marcado al receptor bajo condiciones que permiten la unión del Compuesto radio-marcado 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.

Los Compuestos de la Invención divulgados en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos, dando origen así a los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereroisoméricas. La presente invención abarca todas dichas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas y los usos de las mismas. Los enantiómeros individuales pueden ser separados de acuerdo a métodos conocidos para aquellos con habilidad en el arte en vista de la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique lo contrario, estos incluyen ambos isómeros geométricos E y Z. Así mismo, todos los tautómeros pretenden estar abarcados por la presente invención.

Según se usa en la presente, el término "estereoisómero" 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 entre sí (diastereoisómeros).

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

Los términos "enantiómeros" y "enantiomérico" se refieren a un molécula que no puede superponerse en su imagen especular y de ahí es ópticamente activa de manera que el enantiómero gira así gira el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

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

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

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

Los Compuestos de la Invención abarcar todas las sales de los compuestos divulgados de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II o Fórmula III. Preferentemente, la presente invención incluye cualquiera y todas las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos divulgados. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales básicas y sales por adición de ácido, orgánicas e inorgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; de metales alcalinotérreos como la sal de calcio, sal de magnesio y similares, sales de aminas orgánicas como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilenediamina y similares; sales de ácidos inorgánicos como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formato y similares; sulfonatos como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácidos como arginato, glutamato y similares.

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

Los Compuestos de la Invención abarcan además solvatos de los compuestos divulgados de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II o Fórmula III. El término "solvato" según se usa en la presente es una combinación, asociación física y /o solvatación de un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II o Fórmula III con una molécula de solvente como por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, con la relación de molécula de

solvente a Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II o Fórmula III que es 2:1, 1:1 o 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica variables grados de unión covalente e iónica, incluyendo unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato puede ser aislado, como cuando una o más moléculas de solventes son incorporadas en la red cristalina de un sólido cristalino. Así, "solvato" abarca ambos solvatos aislables y de fase de solución. Un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II o Fórmula III o puede estar presente como una forma solvatada con un solvente farmacéuticamente aceptable, como agua, metanol, etanol y similares, y se pretende que la invención incluya ambas formas solvatada y no solvatada de compuestos de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II o Fórmula III. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un particular subgrupo de solvatos donde la molécula de solvente es agua. Los solvatos pueden funcionar habitualmente como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en el arte. Ver, por ejemplo, M. Caira *et al, J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), el cual describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares las describen E.C. van Tonder et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), y A.L. Bingham *et al., Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso no limitante, habitual para preparar un solvato implicaría disolver un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB, Fórmula II o Fórmula III en un solvente deseado (orgánico, agua, o una mezcla de los mismos) a temperaturas sobre alrededor de 20°C a alrededor de 25°C, luego enfriar la solución a una velocidad suficientes para formar cristales y aislar los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Se pueden usar técnicas analíticas como espectroscopia infrarroja para confirmar la presencia del solvente en un cristal del solvato.

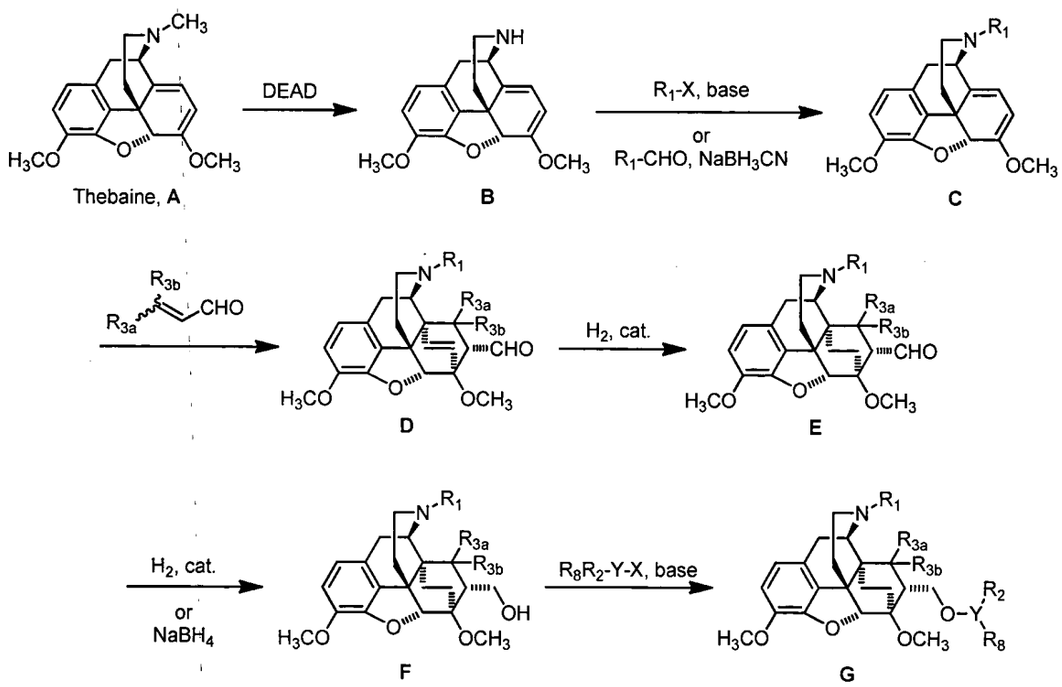
La presente invención proporciona a demás el uso de un Compuesto de la Invención en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una Condición. En una modalidad, La Condición es dolor, como dolor agudo o crónico. En una modalidad, un Compuesto de la Invención tiene actividad agonista en los receptores μ, δ y/o κ. En otra modalidad, un Compuesto de la Invención tiene actividad agonista en el receptor μ. En otra modalidad, un Compuesto de la Invención tiene actividad antagonista en el receptor ORL-1. En otra modalidad, ciertos Compuestos de la invención pueden estimular un receptor (por ejemplo, un agonista μ, δ y/o κ) e inhibir un receptor diferente (por ejemplo, un antagonista ORL-1). En otra modalidad, el

Compuesto de la Invención es un agonista en el receptor μ y un antagonista en el receptor ORL-1.

## *Síntesis de Compuestos*

Los Compuestos de Fórmula I pueden elaborarse usando síntesis orgánica convencional en vista de esta divulgación o mediante los métodos ilustrativos mostrados en los esquemas a continuación.

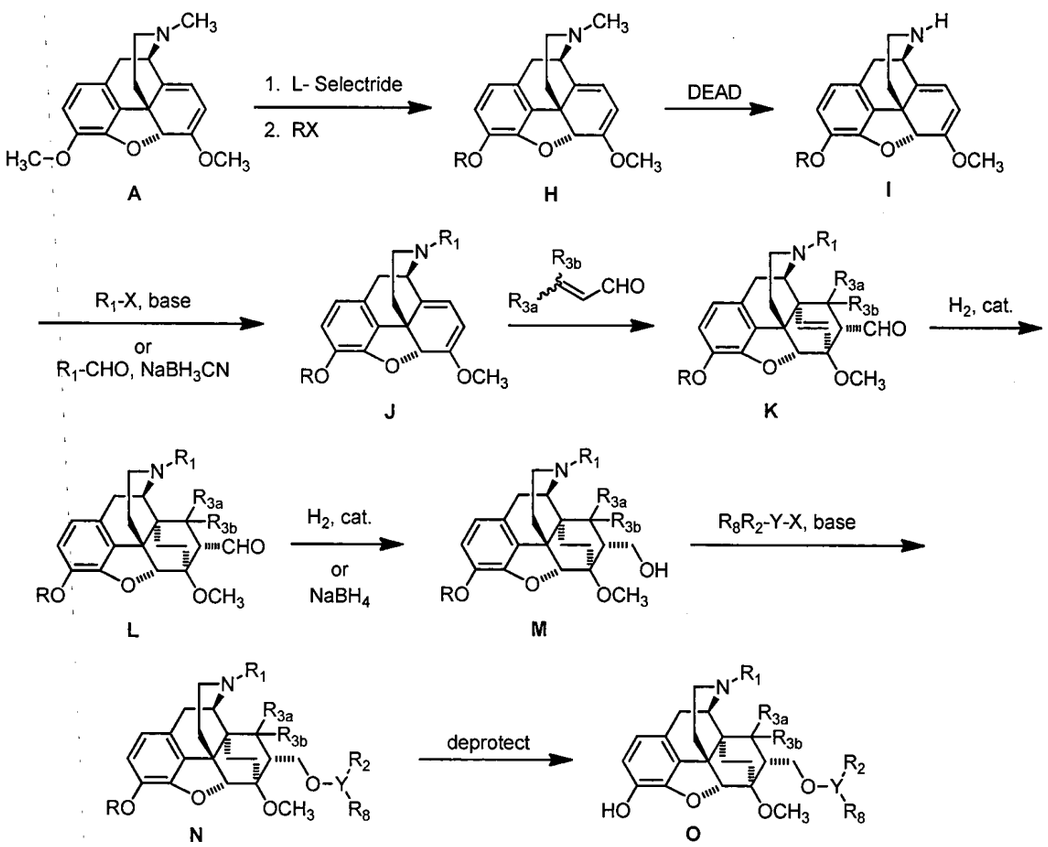
## Esquema A




La tebaína, **A**, es N-desmetilada mediante la reacción con un reactivo apropiado como dietil azodicarboxilato (DEAD) en un solvente apropiado como acetonitrilo (ACN) a 50-100 C para proporcionar la amina secundaria **B**. El compuesto **C** se prepara por alquilación del Compuesto **B** con un haluro de alquilo en un solvente apropiado como ACN, dimetilformamida

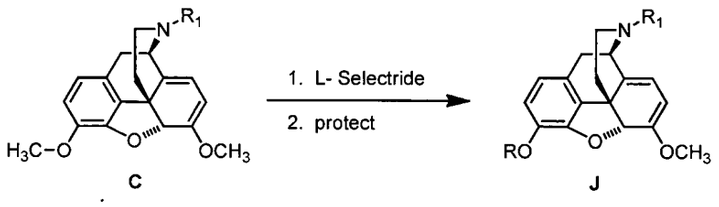
(DMF) o sulfóxido de dimetilo (DMSO) en presencia de una base inorgánica como carbonato de hidrógeno de sodio o una base orgánica como diisopropiletilamina. El compuesto **C** puede ser preparado además mediante afinación reductiva del Compuesto **B** con un aldehído o cetona usando cianoborohidruro de sodio triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente apropiado como diclorometano (DCM). El Compuesto **D** se prepara mediante la reacción del Compuesto **C** con un exceso de un aldehído insaturado α,β, como solvente, a 50-100 C. El Compuesto **E** se prepara mediante la hidrogenación del Compuesto **D** en un solvente apropiado como etanol (EtOH) en presencia de un catalizador como paladio en carbono (Pd/C). El Compuesto **F** se prepara mediante hidrogenación continua del Compuesto **E** por 3-10 días o mediante reducción con un agente reductor como borohidruro de sodio en un solvente apropiado como EtOH. El Compuesto **G** se prepara mediante la reacción del Compuesto **F** con un haluro del alquilo en un solvente apropiado como DMF en presencia de una base como hidruro de sodio.

**Esquema B**



La tebaína, A, es O-desmetilada mediante la reacción con reactivo apropiado como tri-*sec*-butilborohidruro de litio (L-Selectride, Aldrich) en un solvente apropiado como tetrahidrofurano (THF) a 25-65°C (por ejemplo Rice, K.C., *et al. J. Org. Chem.*, 1996, *61*, 6774) para proporcionar el fenol H (R = H). El grupo fenólico de H se hace reaccionar con un haluro de alquilo apropiado o un grupo protector para proporcionar el Compuesto H ($R \neq H$) (por ejemplo Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, NY, 1981). El Compuesto H se hace reaccionar con un reactivo apropiado como DEAD de acuerdo con el procedimiento en el Esquema A (A → B) para proporcionar la amina secundaria I. El Compuesto J se prepara a partir de I de acuerdo con el procedimiento en el Esquema A (B → C) ya sea mediante alquilación o aminación reductiva. El Compuesto K se prepara mediante la reacción del Compuesto J con un exceso de un aldehído α,β insaturado, como solvente, a 50-100°C. El Compuesto L se prepara mediante hidrogenación del Compuesto K en un solvente apropiado como etanol (EtOH) en presencia de un catalizador como paladio en carbono (Pd/C). El Compuesto M se prepara mediante hidrogenación continua del Compuesto K por 3-10 días o mediante reducción con un agente reductor como borohidruro de sodio en un solvente apropiado como EtOH. El Compuesto N se prepara mediante la reacción del Compuesto M con un haluro de alquilo en un solvente apropiado como DMF en presencia de una base como hidruro de sodio. La remoción del grupo protector en el Compuesto N se logra de acuerdo con el procedimiento de la literatura (por ejemplo, Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, NY, 1981) para proporcionar el Compuesto O.

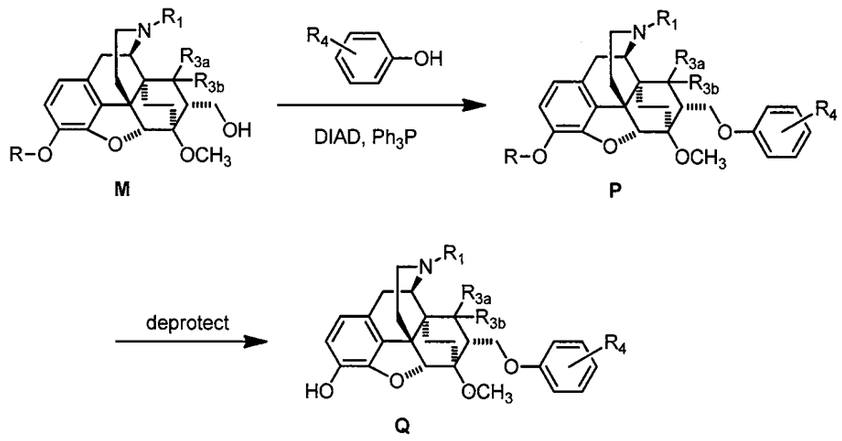
**Esquema C**




C J

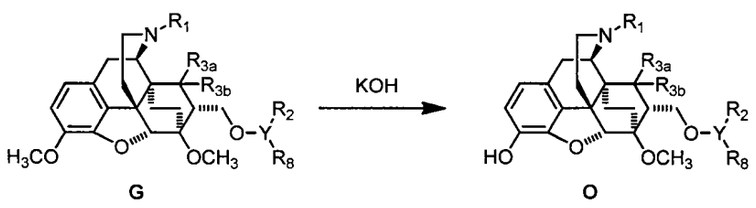
El Compuesto C es O-desmetilado y el grupo fenólico resultante es protegido con un grupo protector apropiado para proporcionar J de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema B (A → H).

**Esquema D**



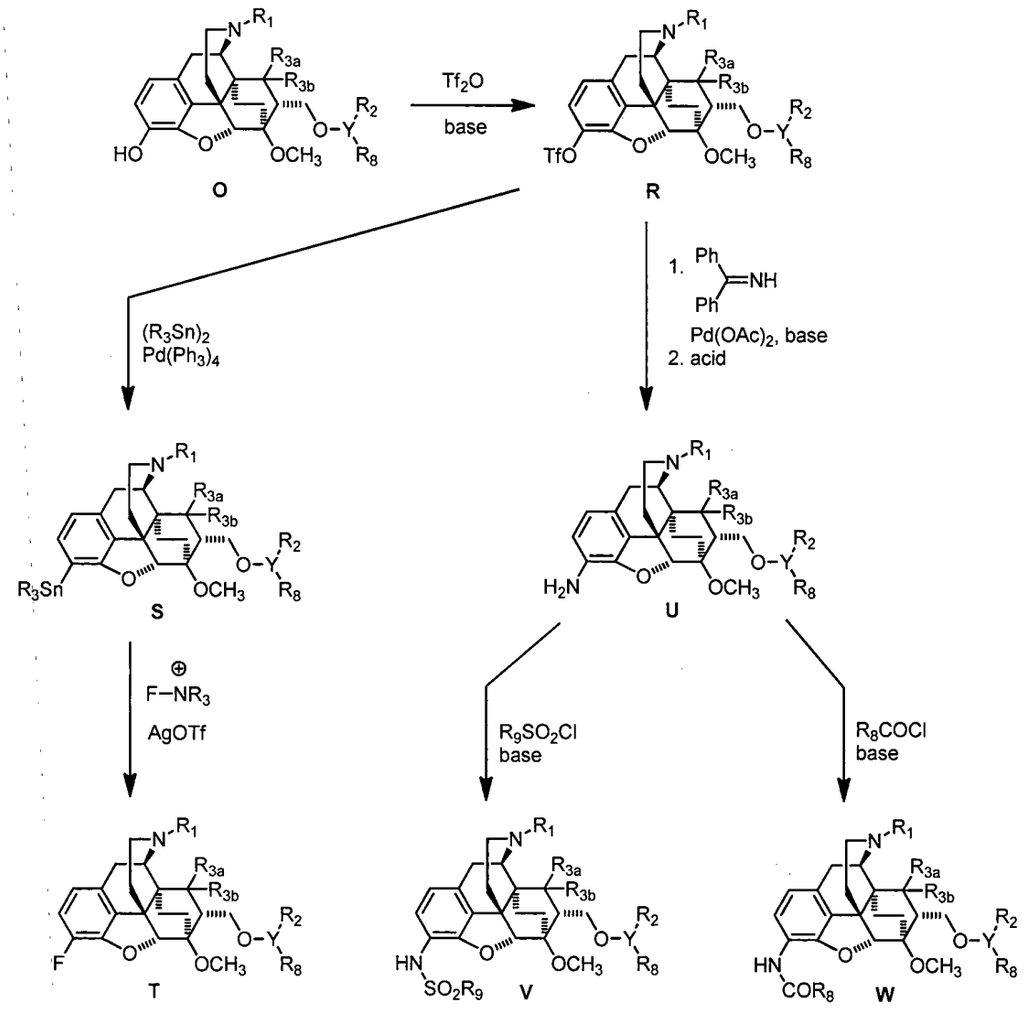

El Compuesto **P** se prepara a partir del Compuesto **M** a través de una reacción Mitsunobu (por ejemplo, Hughes, D.L. *Org. Prep.* **1996**, *28*, 127) usando el fenol apropiado y reactivos adecuados como trifenilfosfina y diisopropil azodicarboxilado (DIAD) en un solvente apropiado como tetrahidrofurano (THF). La remoción del grupo protector (R = P) en el Compuesto **P** se logra de acuerdo con el procedimiento de la literatura (por ejemplo, Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, NY, 1981) para proporcionar el Compuesto **Q**.

**Esquema E**



El Compuesto G es O-desmetilado mediante una reacción con un reactivo apropiado como hidróxido de potasio en un solvente apropiado como etilenglicol a temperaturas superiores a 100°C (por ejemplo, Chen, Y-J. & Chen, C. *J. Label. Compd. Radiopharm*, 2007, *50*, 1143-1147) para proporcionar el fenol O.

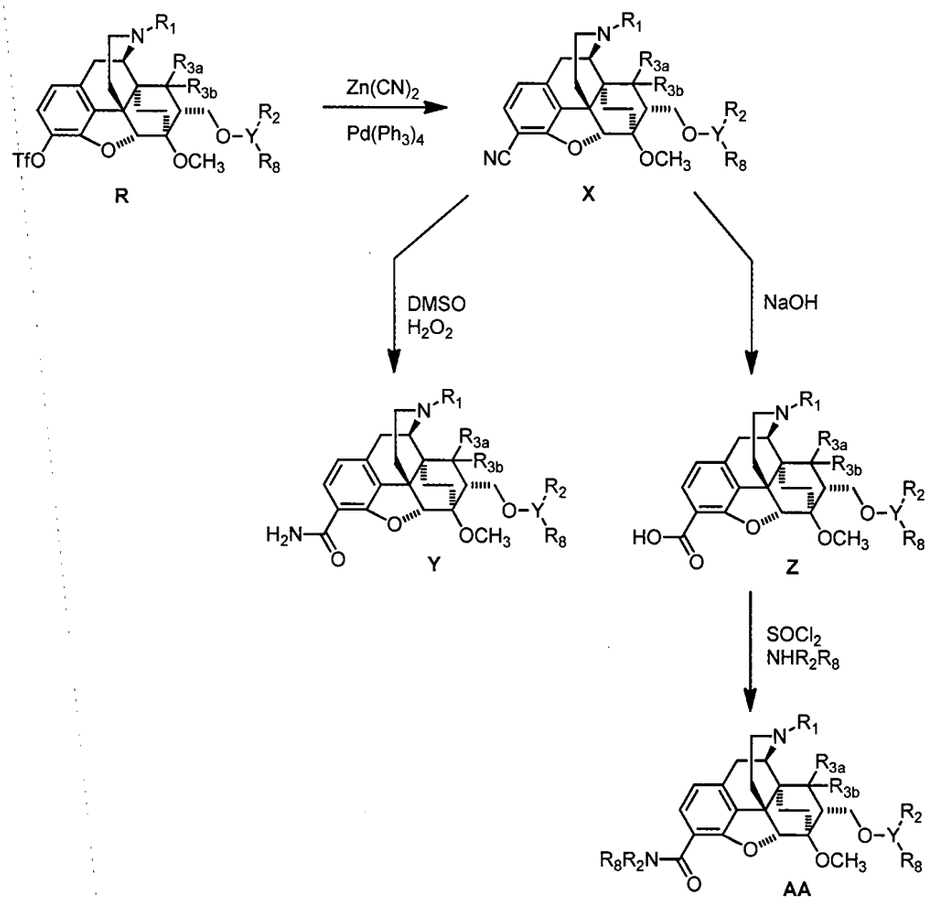
**Esquema F**




El Compuesto **O** es convertido a triflato **R** mediante la reacción con anhídrido tríflico en presencia de una base apropiada como trietilamina en un solvente apropiado como DCM. El Compuesto **R** es convertido al Compuesto **S** mediante la reacción con un reactivo apropiado

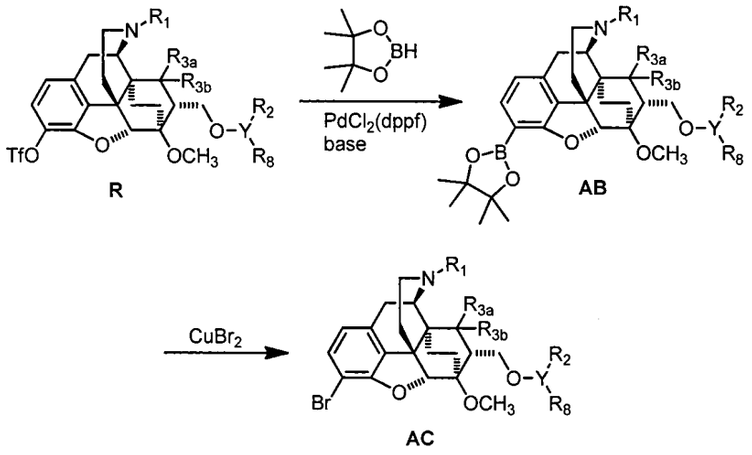
como hexabutil distannano en presencia de un catalizador apropiado como tetraquis(trifenilfosfina) paladio en un solvente apropiado como 1,4-dioxano. El Compuesto **S** es convertido a fluoruro **T** mediante una fluorinación mediada por Ag (por ejemplo, Furuya, T.; Strom, A. E.; Ritter, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662–1663). El Compuesto **R** es convertido además a amina **U** mediante la reacción con un nucleófilo nitrogenado como benzofenona imina en presencia de un catalizador apropiado como acetato de paladio, una base apropiada como el carbonato de cesio en un solvente apropiado como 1,4-dioxano. La Amina **U** es convertido además a sulfonamida **V** o carboxamida **W** mediante la reacción tanto con un cloruro de sulfonilo o cloruro de carbonilo, respectivamente, en un solvente apropiado como DCM en presencia de una base apropiada como trietilamina.

**Esquema G**



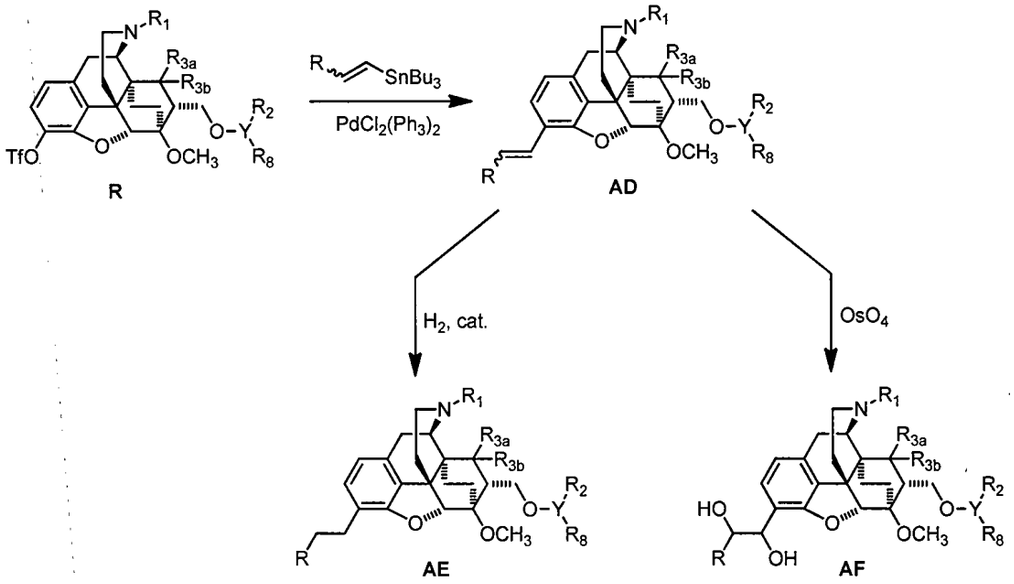
El Compuesto **R** es convertido a nitrilo **X** mediante la reacción con cianuro de zinc en presencia de un catalizador apropiado como tetrakis(trifenilfosfina) paladio en un solvente apropiado como DMF a 100-150°C. La conversión a carboxamida **Y** se logra mediante la reacción de nitrilo **X** con un reactivo apropiado como peróxido de hidrógeno en DMSO. Nitrilo **X** es hidrolizado a ácido carboxílico **Z** mediante la reacción con una base como Ano en un solvente apropiado como metanol acuoso a 50-100°C. El ácido carboxílico **Z** puede ser convertido a una carboxamida **AA** al reaccionar inicialmente con un reactivo apropiado como cloruro de tionilo seguido por una reacción con una amina, en presencia de una base apropiada como trietilamina en un solvente apropiado como DCM.

**Esquema H**



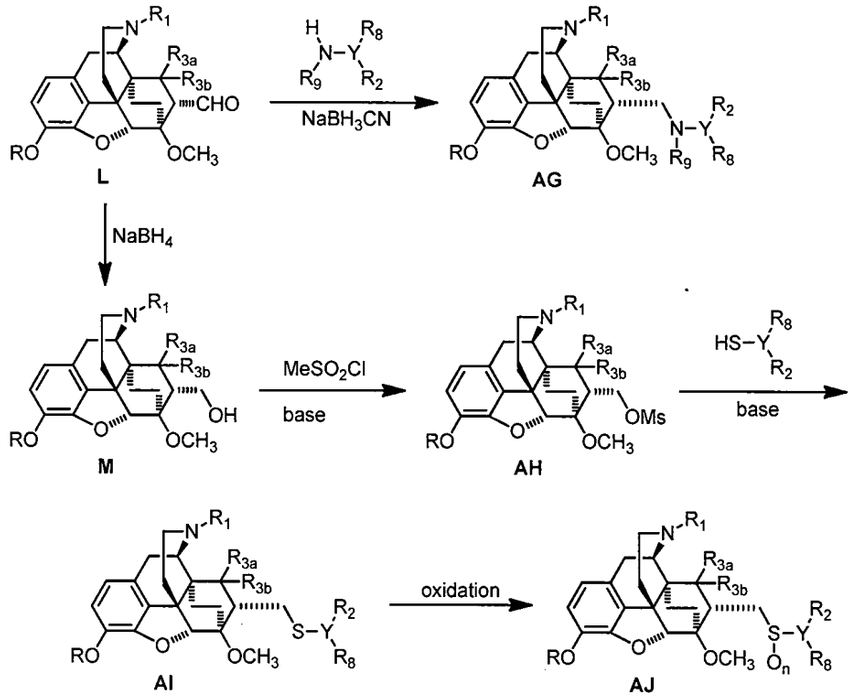

El Compuesto **R** es convertido a boronato **AB** mediante la reacción con un éster de boronato en presencia de un catalizador apropiado como $PdCl_2(dppf)$ ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)) (Frontier Scientific, Inc.), una base apropiada como trietilamina en un solvente apropiado como dicloroetano (DCE) a 50-100°C. La reacción del Compuesto **AB** con la sal de haluro de cobre como bromuro de cobre (II) en un solvente apropiado como metanol acuoso a 50-100°C proporciona el Compuesto **AC**.

**Esquema I**



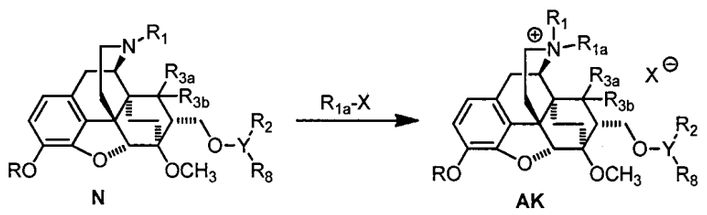

El Compuesto **R** es convertido a olefina **AD** mediante la reacción con un vinilestannano en presencia de un catalizador apropiado como cloruro de bis-(trifenilfosfina) paladio (II) en un solvente apropiado como DMF a 25-100°C. El Compuesto **AE** se prepara mediante la hidrogenación del Compuesto **AD** en un solvente apropiado como EtOH en presencia de un catalizador como paladio en carbono (Pd/C). Los dioles como el Compuesto **AF** se preparan mediante la reacción de olefina **AD** con tetróxido de osmio en ausencia o presencia de un ligando quiral (por ejemplo, Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547).

**Esquema J**



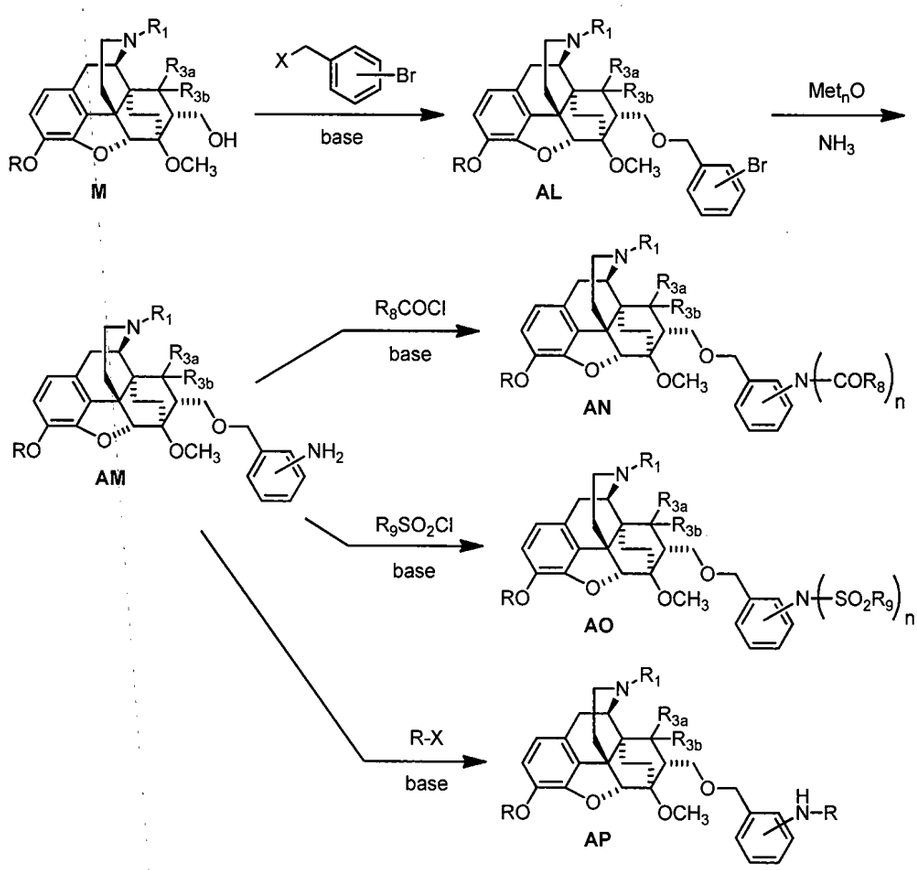

El Compuesto **AG** se prepara mediante aminación reductiva del aldehído **L** con una amina usando cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente apropiado como DCM. La reducción del aldheído **L** a alcohol **M** con un agente reductor como borohidruro de sodio se describe en el Esquema B. La conversión de alcohol **M** a mesilato **AH** se logra mediante el tratamiento con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada como trietilamina en un solvente apropiado como DCM. La reacción del mesilato **AH** con un tiol en presencia de una base apropiada como hidruro de sodio en un solvente apropiado como DMF proporciona el tioéter **AI**. La oxidación del Compuesto **AI** de acuerdo con el procedimiento de la literatura (por ejemplo, Hudlicky, M. "Oxidations in Organic Chemistry", American Chemical Society, Washington, DC, 1990) proporciona la sulfona **AJ** (n = 1) o sulfóxido **AJ** (n = 2).

**Esquema K**




El Compuesto **N** es tratado con un haluro de alquilo como yoduro de metilo ya sea puro o en un solvente apropiado como ACN ya sea con o sin un depurador de ácido como bicarbonato de sodio para proporcionar la sal cuaternaria **AK**.

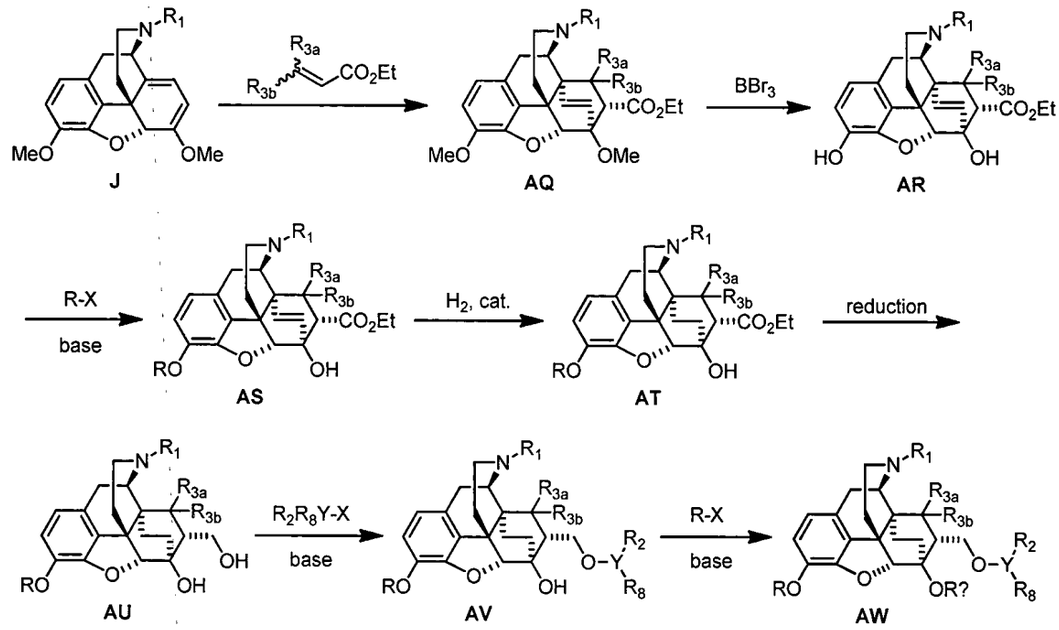
## Esquema L




El Compuesto **M** se hace reaccionar con un haluro bencílico o equivalente en un solvente apropiado como DMF en presencia de una base apropiada como hidruro de sodio para

proporcionar el compuesto **AL**. El Compuesto **AL** se hace reaccionar con amoniaco en presencia de un óxido de metal apropiado ($Met_nO$) como óxido de cobre (I) en un solvente apropiado como etilenglicol para proporcionar la amina **AM**. La amina **AM** es convertida luego a carboxamida **AN** o sulfonamida **AO** mediante la reacción ya sea con cloruro de carbonilo o cloruro de sulfonilo, respectivamente, en un solvente apropiado como DCM en presencia de una base apropiada como trietilamina. La amina **AM** puede ser además alquilada mediante la reacción con un haluro de alquilo apropiado en un solvente apropiado como DMF en presencia de una base apropiada como hidruro de sodio para proporcionar el compuestos **AP**.

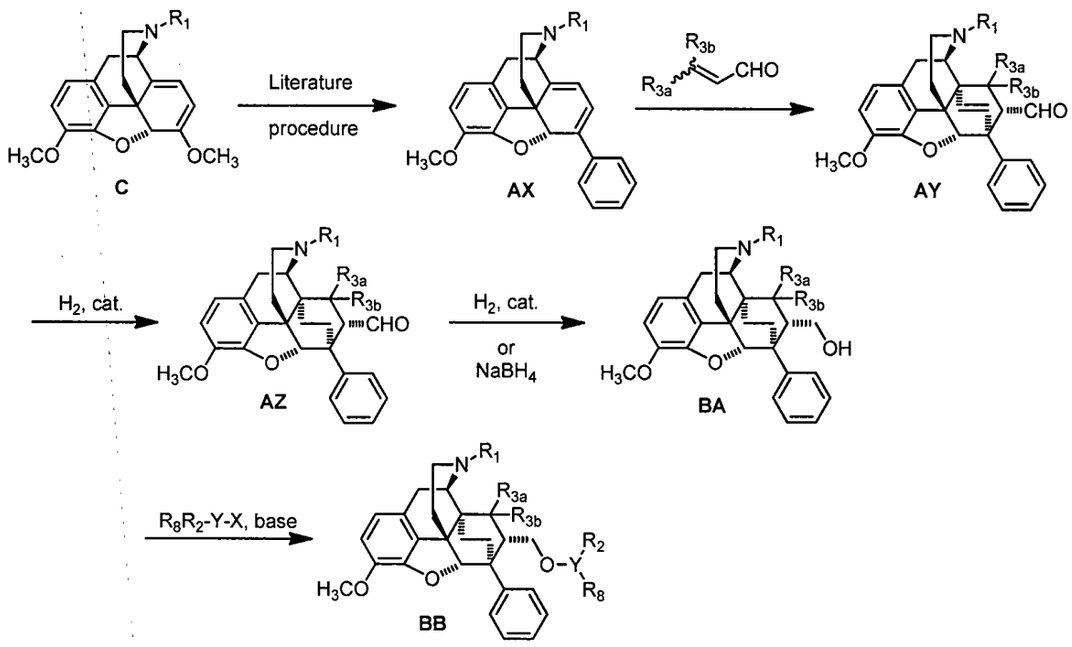
**Esquema M**




El Compuesto **AQ** se prepara mediante la reacción del compuesto **J** con un exceso de un éster insaturado α,β. El Compuesto **AQ** es O-desmetilado mediante la reacción con tribromuro de boro u otro reactivo apropiado en un solvente apropiado como $CHCl_3$ para proporcionar el diol **AR**. La reacción del grupo fenol en **AR** con un haluro de alquilo en un solvente apropiado como DMF en presencia de una base apropiada como $K_2CO_3$ proporcionó el compuesto **AS**. La hidrogenación del enlace doble en el compuesto **AS** en un solvente apropiado como EtOH en

presencia de un catalizador como Pd/C proporcionó el compuesto **AT**. La reducción del éster al alcohol **AU** se logró mediante un agente redactor apropiado como LAH en un solvente apropiado como THF. El Compuesto **AU** fue alquilado mediante la reacción con una haluro de alquilo en un solvente apropiado como THF en presencia de una base apropiada como hexametilsilazida de litio (LiHMDS) para proporcionar el compuesto **AV** el cual fue alquilado adicionalmente mediante la reacción con un haluro de alquilo en un solvente apropiado como DMSO en presencia de una base apropiada como hidruro de sodio para proporcionar el compuesto **AW**.

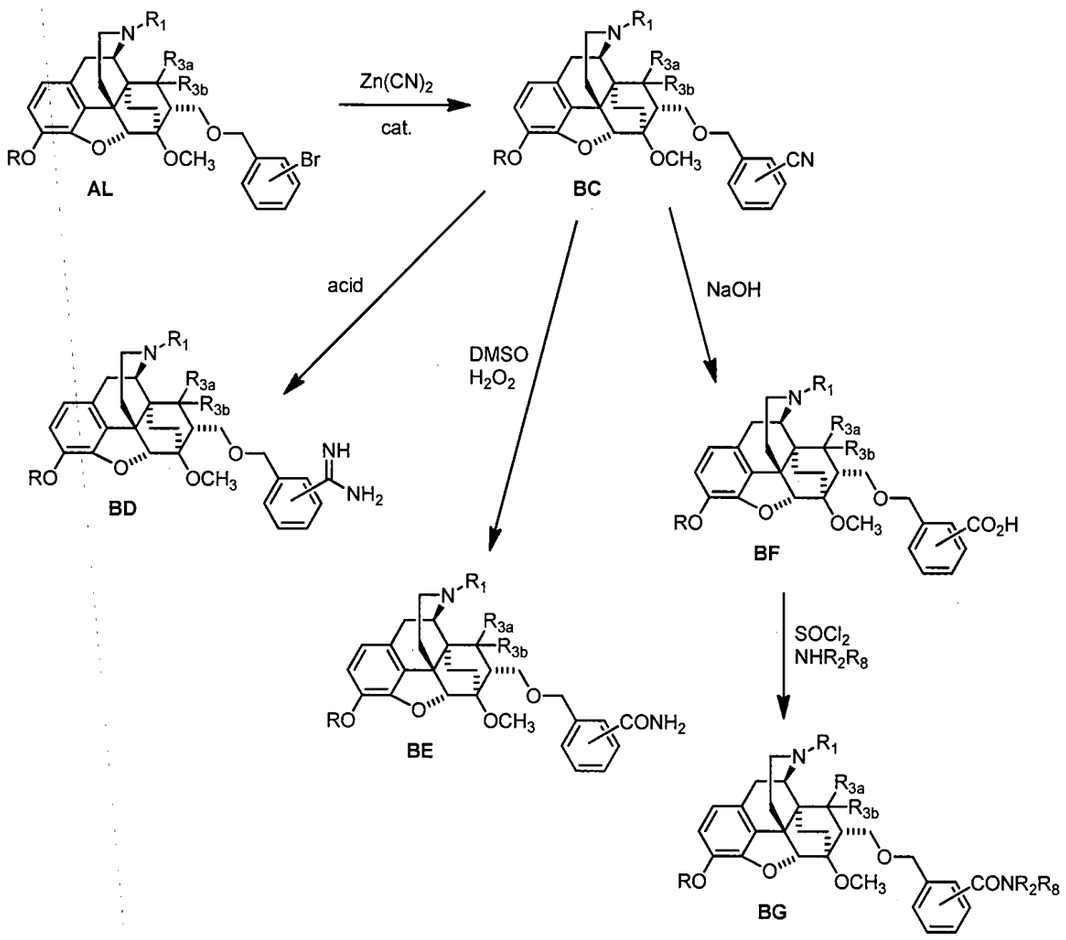
**Esquema N**




El Compuesto **AX** se prepare de acuerdo con un procedimiento de la literatura (Czako, B., *et al., Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18(10),* 3535-3542) excepto que el compuesto **C** se usó como material de partida. El Compuesto **AY** se prepare mediante la reacción del compuesto **AX** con un exceso de un aldehído insaturado α,β. El Compuesto **AZ** se prepare mediante la hidrogenación del compuesto **AY** en un solvente apropiado como EtOH en presencia de un catalizador como Pd/C. El Compuesto **BA** se prepara mediante una continua hidrogenación del compuesto **AZ** por 3-10 días o mediante la reducción con un agente reductor como borohidruro de sodio en un solvente

apropiado como EtOH. El Compuesto **BB** se prepara mediante la reacción del compuesto **BA** con un haluro de alquilo en un solvente apropiado como DMF en presencia de una base apropiada como hidruro de sodio.

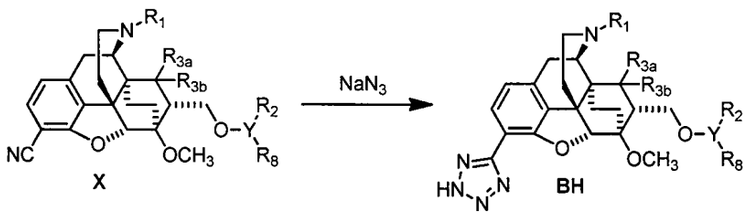
**Esquema O**




El compuesto **AL** se convierte a nitrilo **BC** por reacción con un cianuro adecuado tal como cianuro de zinc en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina) paladio en un solvente adecuado tal como DMF. El compuesto **BC** se puede convertir a amidina **BD** por reacción con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en un solvente adecuado tal como etanol. El nitrilo **BC** se puede convertir a amida **BE** por reacción con un reactivo adecuado

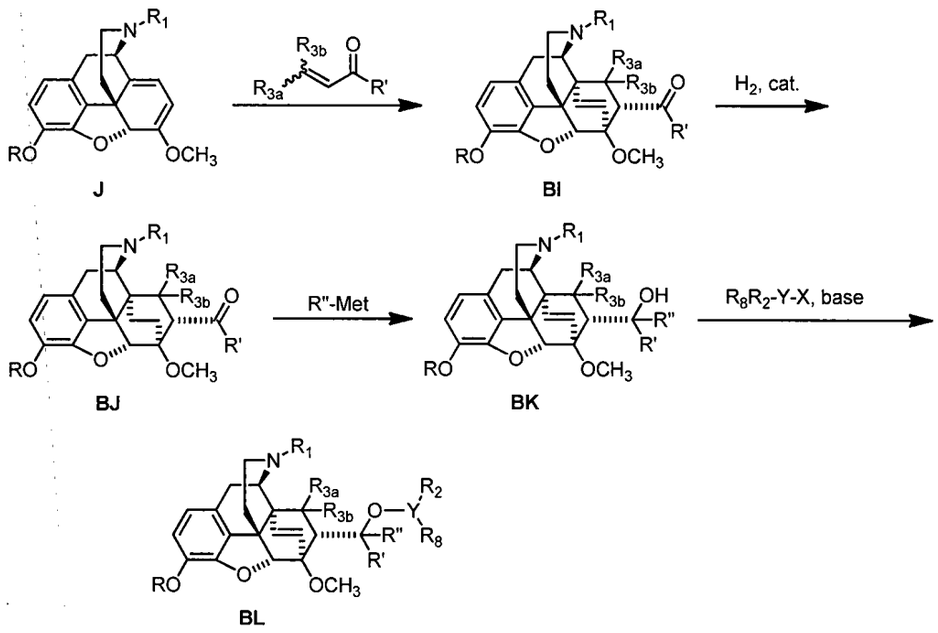
tal como peróxido de hidrógeno en DMSO. El nitrilo **BC** puede ser hidrolizado a ácido carboxílico **BF** por reacción con una base tal como NaOH en un solvente adecuado tal como metanol acuoso. El ácido carboxílico **BF** se puede convertir a una carboxamida **BG** mediante reacción inicial con un reactivo adecuado tal como cloruro de tionilo seguido por reacción con una amina, en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como DCM.

**Esquema P**



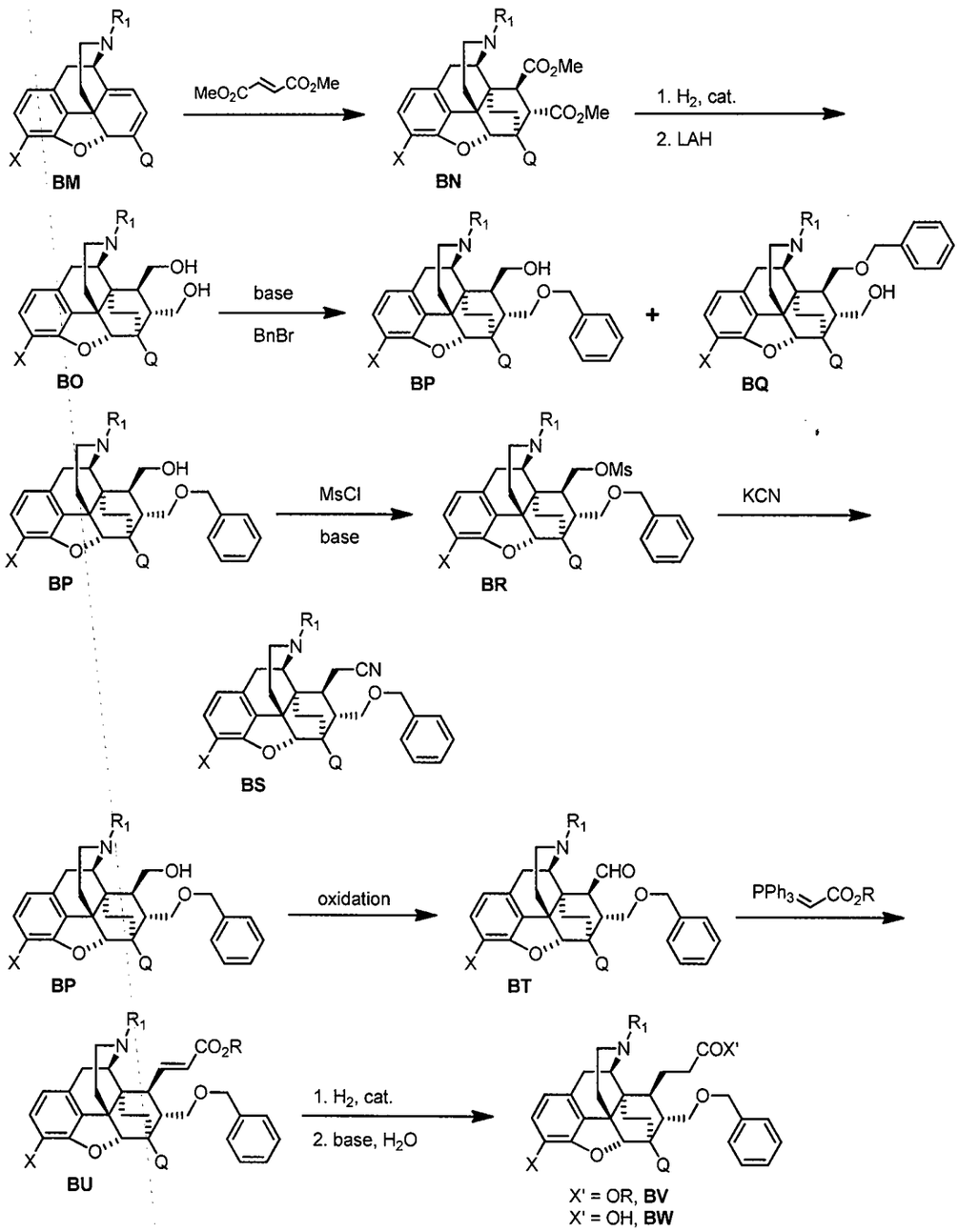

El compuesto **X** se hace reaccionar con una azida adecuada tal como azida sódica en la presencia de un catalizador adecuado tal como cloruro de amonio en un solvente adecuado tal como DMF para proporcionar el compuesto **BH**.

**Esquema Q**




El compuesto **J** se hace reaccionar con una cetona α, β no saturada adecuada en la presencia o ausencia de un solvente adecuado tal como tolueno para proporcionar el compuesto **BI**. El compuesto **BJ** se preparó por hidrogenación del compuesto **BI** en un solvente adecuado tal como etanol en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. El alcohol terciario **BK** se preparó por reacción del compuesto **BJ** con un adecuado compuesto organometálico tal como un reactivo Grignard en un solvente adecuado tal como THF. El compuesto **BL** se preparó por reacción del compuesto **BK** con un haluro de alquilo en un solvente adecuado tal como DMSO en la presencia de una base tal como hidruro de potasio.

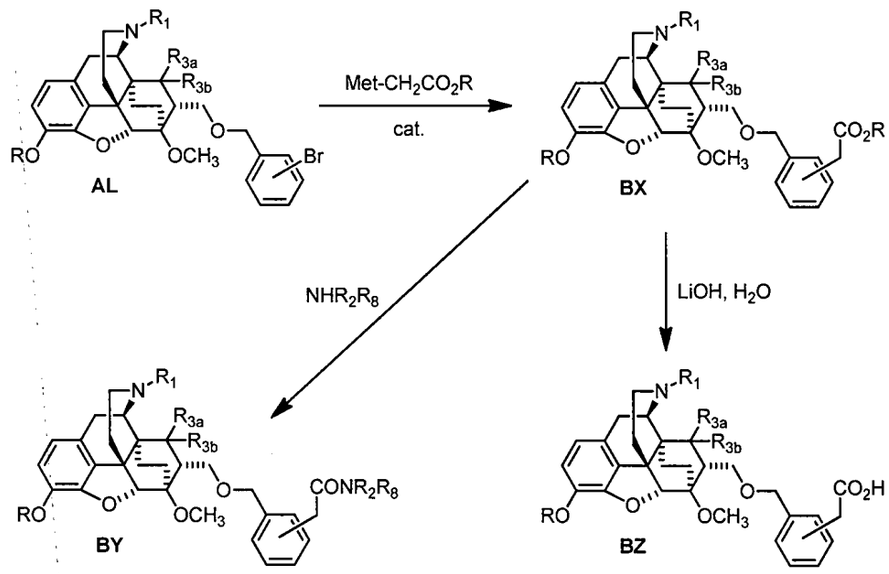
**Esquema R**




El compuesto **BM** se hace reaccionar con un éster de fumarato adecuado, tal como fumarato de dimetilo, ya sea puro o con un solvente adecuado tal como tolueno para proporcionar diéster de **BN**. El diéster de **BN** puede ser reducido por hidrogenación en un solvente adecuado tal como EtOH en la presencia de un catalizador tal como Pd/C seguido por reducción de los ésteres a alcoholes con un agente reductor adecuado tal como LAH en un solvente adecuado tal como

THF para entregar di-alcohol **BO**. La reacción de **BO** con un agente alquilante adecuado tal como bromuro de bencilo en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio en un solvente adecuado tal como DMF, entrega los dos alcoholes **BP** y **BQ**, los cuales pueden ser separados por un experto en el arte. El grupo alcohol en el compuesto **BP** es convertido a un grupo saliente adecuado tal como mesilato por reacción con cloruro de mesilo en la presencia de una base adecuada tal como TEA en un solvente adecuado tal como DCM para proporcionar el compuesto **BR**. El compuesto **BR** se puede convertir a nitrilo **BS** por reacción con un cianuro apropiado tal como cianuro de potasio en un solvente adecuado tal como DMF. El alcohol **BP** puede ser oxidado a aldehído **BT** mediante un reactivo de oxidación apropiado tal como perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) en un solvente adecuado tal como DCM en la presencia o ausencia de un reactivo de co-oxidación tal como NMO. La extensión de la cadena puede ser realizada por conversión del aldehido **BT** a un éster **BU** no saturado por reacción con un reactivo adecuado tal como un reactivo de Wittig en un solvente adecuado tal como THF. La hidrogenación del éster **BU** para proporcionar el éster **BV** saturado puede ser realizada por hidrogenación en un solvente adecuado tal como EtOH en la presencia de un catalizador tal como Pd/C. El éster **BV** puede ser hidrolizado a ácido carboxílico **BW** por reacción con una base tal como LiOH en un solvente adecuado tal como metanol acuoso.

**Esquema S**




El compuesto **AL** se convierte a éster **BX** por reacción con un éster del ácido acético metalado en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un solvente adecuado tal como THF. El éster **BX** se puede convertir a amida **BY** por reacción con una amina en un solvente adecuado tal como tolueno en la ausencia o presencia de un catalizador tal como trialquil aluminio. El éster **BX** también puede ser saponificado al ácido **BZ** por tratamiento con un hidróxido de metal tal como hidróxido de litio en la presencia de agua en un solvente adecuado tal como metanol.

## ***Pruebas de los Compuestos***

**Procedimientos de Ensayo de Unión al Receptor opioide μ:** Los ensayos de unión dosis-desplazamiento de radioligandos usaron 0,3 nM [$^3$H]-diprenorfina (Perkin Elmer, Shelton, CT), con 5 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500 μl de solución tampón de unión (10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 5% DMSO, 50 mM HEPES, pH 7,4). Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia de concentraciones cada vez mayores de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno con 96 pocillos profundos por 2 horas a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminaron mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT), embebidos previamente en 0,5% polietilenimina usando un cosechador de tejido

de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT.) seguido de la realización de tres lavados de filtración con 500 µl de solución tampón de unión helada. Las placas de filtración fueron secadas posteriormente a 50°C por 2-3 horas. Se agregó un cóctel de centelleo BetaScint scintillation (Perkin Elmer, Shelton, CT) (50 µl/pocillo) y las placas se contaron usando un Packard Top-Count por 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajutes de curva de competencia en el lugar en GraphPad PRISM™ v. 3.0 ó superior (San Diego, Calif.), o una función casera para el ajuste de curva de competencia en el lugar.

**Datos de Unión del Receptor opioide µ:** Generalmente, mientras más bajo el valor Ki, más efectivos serán los Compuestos de la Invención para tratar o prevenir el dolor u otra Condición. Habitualmente, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 1000 o menor para la unión a receptores opioides µ. En una modalidad los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 300 o menor para la unión a receptores opioides µ. En una modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor 100 o menor. En otra modalidad, Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor 10 o menor. Aún en otra modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor 1 o menor. Aún en otra modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor 0,1 o menor.

**Procedimientos de Ensayo Funcional del Receptor Opioide µ:** Los ensayos funcionales [$^{35}$S]GTPγS se llevaron a cabo usando membranas de receptor µ recién descongeladas (Perkin Elmer, Shelton, CT). Las reacciones de ensayo se prepararon al agregar secuencialmente los siguientes reactivos a la solución tampón de unión (100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 20 mM HEPES, pH 7,4) en hielo (concentraciones finales indicadas): proteína de membrana (0,026 mg/mL), saponina (10 mg/mL), GDP (3mM) y [$^{35}$S]GTPγS (0,20 nM; Perkin Elmer, Shelton, CT). La solución de membrana preparada (190 µl/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos con 10 µl de 20x soluciones stock concentradas del agonista [D-Ala$^2$, N-metil-Fe$^4$ Gli-ol$^5$]-encefalina (DAMGO) preparados en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Las placas fueron incubadas por 30 min a alrededor de 25°C con agitación. Las reacciones fueron terminadas mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT.) seguido de tres lavados de filtración con 200 µl de solución tampón de lavado helado (10 mM $NaH_2PO_4$, 10 mM $Na_2HPO_4$, pH 7,4). Las placas de

filtración fueron posteriormente secadas a 50°C por 2-3 hr. Se agregó un cóctel de centelleo BetaScint (Perkin Elmer, Shelton, CT) (50 µl/pocillos) y las placas fueron contadas usando un Packard Top-Count por 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando la funciones de ajuste de curva dosis-respuesta sigmoide en GraphPad PRISM v. 3.0, o una función casera para el ajuste de curva no lineal de dosis-respuesta sigmoide.

**Datos Funcionales del Receptor Opioide µ:** µ GTP $EC_{50}$ es la concentración de un Compuesto que proporciona 50% de la respuesta máxima para el Compuesto en un receptor opioide µ. Los Compuestos de la Invención habitualmente tendrán un µ GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor 5000 o menor. En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un µ GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor 2000 o menor; o alrededor de 1000 o menor; o alrededor de 100 o menor; o alrededor de 10 o menor; o alrededor de 1 o menor; o alrededor de 0.1 o menor.

µ GTP $E_{max}$ (%) es el máximo efecto provocado por un Compuesto en relación al efecto provocado por DAMGO, un agonista µ estándar. Generalmente el valor µ GTP $E_{max}$ (%) mide la eficacia de un Compuesto para tratar o prevenir el dolor u otras Condiciones. Habitualmente, los Compuestos de la Invención tendrán un µ GTP $E_{max}$ (%) mayor que alrededor de 10%; o mayor que alrededor de 20%. En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un µ GTP $E_{max}$ (%) mayor que alrededor de 50%; o mayor que alrededor de 65%; o mayor que alrededor de 75%; o mayor que alrededor de 85%; o mayor que alrededor de 100%.

**Procedimientos de Ensayo de Unión del Receptor opioide κ:** Las membranas para células recombinantes HEK-293 que expresan el receptor opioide κ humano (κ) (clonado internamente) se prepararon al lisar células en solución tampón hipotónica helada (2,5 mM $MgCl_2$, 50 mM HEPES, pH 7.4) (10 mL/10 cm plato) seguido por la homogenización con un con un mortero/pistilo de Teflón para tejidos: Las membranas de recolectaron mediante centrifugación a 30.000 x g por 15 min a 4°C y los pelets se resuspendieron en solución tampón hipotónica hasta una concentración final de 1-3mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas del receptor κ se almacenaron a –80 °C.

Los ensayos de dosis-desplazamiento de radioligandos usaron 0,4 nM [$^3$H]-U69,593 (GE Healthcare, Piscataway, NJ; 40 Ci/mol) con 15 µg de proteína de membrana (el receptor opioide recombinante κ expresado en células HEK 293; preparación casera) en un volumen final de 200

µl de solución tampón de unión (5% de DMSO, 50 mM Trizma base, pH 7,4). La unión no específica fue determinada en presencia de 10 µM de naloxona no marcada o U69,593. Todas las reacciones se llevaron a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos por 1 hora a una temperatura de alrededor de 25°C. Las reacciones de unión se determinaron mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT) embebidos previamente en polietilenimina 0,5% (Sigma). La cosecha se llevó a cabo usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguida de cinco lavados de filtración con 200 µl de tampón de unión helado. Las placas fueron secadas posteriormente a 50°C por 1-2 horas. Se agregaron cincuenta µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Packard Top-Count por 1 min/pocillo.

**Datos de Unión al Receptor opioide κ:** En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) para receptores κ receptors de alrededor de 10.000 o más (lo que para propósitos de la invención, se interpreta como que no posee ninguna unión a los receptores κ). Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 20.000 o menor para receptores κ. En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 10.000 o menor; o alrededor de 5000 o menor; o alrededor de 1000 o menor; o alrededor de 500 o menor; o alrededor de 450 o menor; o alrededor de 350 o menor; o alrededor de 200 o menor; o alrededor de 100 o menor; o alrededor de 50 o menor; o alrededor de 10 o menor; o alrededor de 1 o menor; o alrededor de 0,1 o menor.

**Procedimientos del Ensayo Funcional del Receptor Opioide κ:** Los ensayos de unión [$^{35}$S]GTPγS se realizaron según se describe a continuación. La solución de membrana del receptor opioide κ fue preparada mediante la adición secuencial de concentraciones finales de 0,026 µg/µl κ de proteína de membrana (casera), 10 µg/mL de saponina, 3 µM de GDP y 0,20 de nM [$^{35}$S]GTPγS a la solución tampón de unión (100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$, 20 mM de HEPES, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µl/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos con 10 µl de 20x de soluciones stock concentradas de agonista preparadas en DMSO. La placas se incubaron por 30 min a una temperatura de alrededor de 25°C con agitación. Las reacciones fueron terminadas mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados de

filtración con 200 µl de solución tampón de unión helada (10 mM de $NaH_2PO_4$, 10 mM de $Na_2HPO_4$, pH 7,4). Las placas de filtración fueron secadas posteriormente a 50°C por 2-3 horas. Se agregaron cincuenta µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Packard Top-Count por 1 min/pocillo.

**Datos Funcionales del Receptor Opioide κ:** κ GTP $EC_{50}$ es la concentración de un Compuesto que proporciona 50% de la respuesta máxima para el Compuesto en el receptor κ. Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un κ GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor de 20.000 o menor para estimular la función del receptor opioide κ. En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un κ GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor de 10.000 o menor; o alrededor de 5000 o menor; o alrededor de 2000 o menor; o alrededor de 1500 o menor; o alrededor de 1000 o menor; o alrededor de 600 o menor; o alrededor de 100 o menor; o alrededor de 50 o menor; o alrededor de 25 o menor; o alrededor de 10 o menor; o alrededor de 1 o menor; o alrededor de 0,1 o menor.

κ GTP $E_{max}$ (%) es el efecto máximo provocado por un Compuesto en relación al efecto provocado por U69,593. Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un κ GTP $E_{max}$ (%) mayor que alrededor de 1%; o mayor que alrededor de 5%; o mayor que alrededor de10%; o mayor que alrededor de 20%. En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un κ GTP $E_{max}$ (%) mayor que alrededor de 50%; o mayor que alrededor de 75%; o mayor que alrededor de 90%; o mayor que alrededor de 100%.

**Procedimientos de Ensayo de Unión al Receptor opioide δ:** Los Procedimientos de Ensayo de Unión al Receptor opioide δ fueron realizados como se describe a continuación. Los ensayos de dosis-desplazamientos de radioligandos usaron 0,3 nM [$^3$H]-Naltrindol (Perkin Elmer, Shelton, CT; 33.0 Ci/mol) con 5 µg de proteína de membrana (Perkin Elmer, Shelton, CT) en un volumen final de 500 µl de solución tampón de unión (5 mM de $MgCl_2$, 5% DMSO, 50 mM de Trizma base, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de 25 µM de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos por 1 hora a una temperatura de alrededor de 25°C. Las reacciones de unión se terminaron mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT) embebidas previamente en polietilenimina al 0,5% (Sigma). La cosecha se realizó usando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Perkin

Elmer, Shelton, CT) seguido por cinco lavados de filtración con 500 µl de solución tampón de unión helada. Las placas de filtración fueron secadas posteriormente a 50°C por 1-2 horas. Se agregaron cincuenta µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Packard Top-Count por 1 min/pocillo.

**Datos de Unión al Receptor opioide δ:** En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) para receptors δ de alrededor de 10.000 o más (lo que para propósitos de esta invención, se interpreta como que no posee ninguna unión a los receptores δ). Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 20.000 o menor para receptores δ. En una modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 10.000 o menor; o de alrededor de 9000 o menor. En otra modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 7500 o menor; o de alrededor de 6500 o menor; o de alrededor de 5000 o menor; o de alrededor de 3000 o menor; o de alrededor de 2500 o menor. En otra modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 1000 o menor; o de alrededor de 500 o menor; o de alrededor de 350 o menor; o de alrededor de 250 o menor; o de alrededor de 100 o menor; o de alrededor de 10 o menor.

**Procedimientos de Ensayo Funcional del Receptor Opioide δ:** Los ensayos funcionales de unión [$^{35}$S]GTPγS se realizaron como se describe a continuación. La solución de membrana de receptor opioide δ se preparó mediante la adición secuencial de concentraciones finales de 0,026 µg/µl de proteína de membrana δ (Perkin Elmer, Shelton, CT), 10 µg/mL de saponina, 3 µM de GDP y 0,20 nM de [$^{35}$S]GTPγS a la solución tampón de unión (100mM de NaCl, 10mM de $MgCl_2$, 20mM de HEPES, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µl/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos con 10 µl de 20x de soluciones stock concentradas de agonista preparadas en DMSO. Las placas se incubaron por 30 min a una temperatura de alrededor de 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados de filtración con 200 µl de solución tampón de unión helada (10 mM de $NaH_2PO_4$, 10 mM de $Na_2HPO_4$, pH 7,4). Las placas de filtración fueron secadas posteriormente a 50°C por 1-2 horas. Se agregaron cincuenta µl/pocillo de cóctel de centelleo l

(Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Packard Top-Count por 1 min/pocillo.

**Datos Funcionales del Receptor Opioide δ:** δ GTP $EC_{50}$ es la concentración de un Compuesto que proporciona 50% de la respuesta máxima para el Compuesto en un receptor δ. Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un δ GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor de 20.000 o menor; o alrededor de 10.000 o menor. En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un δ GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor de 3500 o menor; o de alrededor de 1000 o menor; o de alrededor de 500 o menor; o de alrededor de 100 o menor; o de alrededor de 90 o menor; o de alrededor de 50 o menor; o de alrededor de 25 o menor; o de alrededor de 10 o menor.

δ GTP $E_{max}$ (%) es el efecto máximo provocado por un Compuesto en relación al efecto provocado por la metencefalina. Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un δ GTP $E_{max}$ (%) mayor que alrededor de 1%; o mayor que alrededor de 5%; o mayor que alrededor de 10%. En una modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un δ GTP $E_{max}$ (%) mayor que alrededor de 30%. En otras modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un δ GTP $E_{max}$ (%) mayor que alrededor de 50%; o mayor que alrededor de 75%; o mayor que alrededor de 90%. En otra modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un δ GTP $E_{max}$ (%) de alrededor 100% o mayor.

**Procedimiento de Ensayo de Unión al Receptor ORL-1:** Las membranas de células recombinantes HEK-293 que expresan el receptor tipo receptor opioide humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) se prepararon al lisar las células en solución tampón hipotónica helada (2,5 mM de $MgCl_2$, 50 mM de HEPES, pH 7,4) (plato de 10 ml/10 cm) seguido de homogenización con un mortero/pistilo de Teflón para tejidos. Las membranas fueron recolectadas mediante centrifugación a 30.000 x g por 15 min a 4°C y los pelets se resuspendieron en solución tampón hipotónica hasta una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el reactivo ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 se almacenaron a -80°C.

Los ensayos de unión de radioligandos (selección y dosis-desplazamiento) usaron 0,1 nM [$^3$H]-nociceptina (Perkin Elmer, Shelton, CT; 87.7 Ci/mmol) con 12 µg de proteína de membrana en un volumen final de 500 µl de solución tampón de unión (10 mM de $MgCl_2$, 1

mM de EDTA, 5% de DMSO, 50 mM de HEPES, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de 10 nM de nociceptina no marcada (American Peptide Company). Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos por 1 hora a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminaron mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer, Shelton, CT) embebidas previamente en polietilenimina al 0,5% (Sigma). La cosecha se realizó usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, CT) seguido de tres lavados de filtración con 500 µl de solución tampón de unión helada. Las placas de filtración fueron secadas posteriormente a 50°C por 2-3 horas. Se agregaron cincuenta µl/pocillos de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Packard Top-Count por 1 min/pocillo. Los datos de los experimentos de dosis-desplazamiento y selección fueron analizados usando Microsoft Excel y el ajuste de curvas mediante funciones GraphPad PRISM™, v. 3.0 o superior, respectivamente, o una función casera para el ajuste de curva de competencia en el lugar.

**Datos de Unión al Receptor ORL-1:** Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 1000 o menor. En una modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor 500 o menor. En otras modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 300 o menor; o de alrededor de 100 o menor; o de alrededor de 50 o menor; o de alrededor de 20 o menor. Aún en otras modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un Ki (nM) de alrededor de 10 o menor; o de alrededor de 1 o menor; o de alrededor de 0,1 o menor.

**Procedimiento de Ensayo Funcional del Receptor ORL-1:** Las membranas de células recombinantes HEK-293 que expresar en receptor tipo receptor opioide humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) se prepararon al lisar las células en solución tampón hipotónica helada (2,5 mM de Mg $Cl_2$, 50 mM de HEPES, pH 7,4) (plato de 10 ml/10 cm) seguido de una homogenización con mortero/pistilo de Teflón para tejidos. Las membranas se recolectaron mediante centrifugación a 30.000 x g por 15 min a 4°C, y los pellets se resuspendieron en solución tampón hipotónica hasta una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el reactivo de ensayo de proteína BioRad protein con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas de receptor ORL-1 se almacenaron a -80°C.

Los ensayos funcionales de unión [$^{35}$S]GTPγS se realizaron según se describe a continuación. La solución de membrana ORL-1 fue preparada mediante adición secuencial de concentraciones finales de 0,026 µg/µl de proteína de membrana ORL-1, 10 µg/ml de saponina, 3 µM GDP y 0,20 nM [$^{35}$S]GTPγS a la solución tampón de unión (100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$, 20 mM de HEPES, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µl/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos con 10 µl de 20x de soluciones stock concentradas de agonista/nociceptina preparadas en DMSO. Las placas se incubaron por 30 min a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones se terminaron mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, Shelton, CT) usando un cosechador de tejidos de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados de filtración con 200 µl de solución tampón helada (10 mM de $NaH_2PO_4$, 10 mM de $Na_2HPO_4$, pH 7,4). Las placas de filtración fueron secadas posteriormente a 50°C por 2-3 horas. Se agregaron cincuenta µl/pocillo de cóctel de centelleo (Perkin Elmer, Shelton, CT) y las placas se contaron en un contador Packard Top-Count por 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curva dosis-respuesta sigmoide en GraphPad PRISM v. 3.0 o superior, o una función casera para el ajuste de curva no lineal de dosis-respuesta sigmoide.

**Datos Funcionales del Receptor ORL-1:** ORL-1 GTP $EC_{50}$ es la concentración de un Compuesto que proporciona 50% de la respuesta máxima para el Compuesto en un receptor ORL-1. En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención que tienen una gran afinidad de unión (es decir, bajo valor $K_i$) tendrán un ORL-1 GTP $EC_{50}$ (nM) mayor que alrededor de 10.000 (es decir, no se estimularán en concentraciones terapéuticas). En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un ORL-1 GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor 20.000 o menor. En una modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un ORL-1 GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor de 10.000 o menor; o de alrededor de 5000 o menor; o de alrededor de 1000 o menor. Aún, en otra modalidad, los Compuestos de la Invención tendrán un ORL-1 GTP $EC_{50}$ (nM) de alrededor de 100 o menor; o de alrededor de 10 o menor; o de alrededor de 1 o menor; o de alrededor de 0,1 o menor. .

ORL-1 GTP $E_{max}$ % es el efecto máximo provocado por un Compuesto en relación al efecto provocado por la nociceptina, un agonista ORL-1 estándar. En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un ORL-1 GTP $E_{max}$ menor que 10% (lo que, para propósitos de esta invención, se interpreta como que posee una actividad antagonista en los

receptores ORL-1 receptors). Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un ORL-1 GTP $E_{max}$ (%) mayor que 1%; o mayor que 5%; o mayor que 10%. En otras modalidades, los Compuestos de la Invención tendrán un ORL-1 GTP $E_{max}$ mayor que 20%; o mayor que 50%; o mayor que 75%; o mayor que 88%; o mayor que 100%.

***Ensayos In Vivo para la Prevención o Tratamiento del Dolor***

**Animales de Prueba:** Cada experimento usa ratas que pesan entre 200-260 g al comienzo del experimento. Las ratas son alojadas en grupo y tienen libre acceso a la comida y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un Compuesto de la Invención cuando se retira el alimento por alrededor de 16 horas antes de la administración de la dosis. Un grupo control actúa como una comparación con las ratas tratadas con un Compuesto de la Invención. Al grupo control se le administra el vehículo para el Compuesto de la Invención. El volumen del vehículo administrado al grupo control es el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de la Invención administrado al grupo de prueba.

**Dolor Agudo:** Para evaluar las acciones de un Compuesto de la Invención para el tratamiento o prevención del dolor agudo, se puede usar la prueba de sacudida de cola de las ratas. Las ratas se sujetaron suavemente con la mano y la cola se expone a un rayo enfocado de calor radiante en un punto a 5 cm desde la punta usando una unidad de sacudida de cola (Model 7360, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia). Las latencias de sacudida de cola se definieron como el intervalo entre el comienzo del estímulo térmico y la sacudida de la cola. Los animales que no responden dentro de 20 segundos se retiraron de la unidad de sacudida de cola y se asigna una latencia de retiro de 20 segundos. Las latencias de sacudida de cola se miden inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3, y 5 horas luego de la administración de un Compuesto de la Invención. Los datos se expresaron como latencia(s) de sacudida de cola y el porcentaje del máximo efecto posible (% MPE), es decir, 20 segundos, se calcula según se describe a continuación:

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

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

El compuesto 22, administrado subcutáneamente en una dosis de 3 mg/kg aumenta significativamente las latencias de sacudida de la cola, comparado con las ratas tratadas con vehículo, a las 1, 3 y 5 horas después de la administración de la droga (Fig. 1). El compuesto 22 administrado subcutáneamente a una dosis de 1 mg/kg aumentó de manera significativa las latencias de sacudida de la cola a la 1 hora luego de la administración de la droga (Fig. 1).

Para evaluar las acciones de un compuesto de la invención para el tratamiento o prevención del dolor agudo, se utilizó el ensayo de placa caliente para ratas. Se evaluaron las ratas utilizando un aparato de placa caliente que consiste de un cilindro de plexiglas transparente con un piso de metal calentado que se mantiene a una temperatura de 48-52°C (Model 7280, comercialmente disponible de Ugo Basile de Italia). Se colocaron las ratas en el cilindro sobre el aparato de placa caliente por un período de maxima duración de 30 s, o hasta que el animal exhibía un comportamiento defensivo frente al daño (punto final del comportamiento), en este punto de tiempo se retiró el animal desde la placa caliente, y se registró la latencia de la respuesta. Se midieron las latencias a la placa caliente inmediatamente antes (pre-tratamiento) y a las 1, 3, y 5 horas luego de la administración de un compuesto de la invención. El punto final del comportamiento defensivo frente al daño se definió como cualquiera de los siguientes: 1) retiro de la extremidad, ya sea con un levantamiento sostenido o con sacudida o lamiendo; 2) levantamiento alternado de los pies; 3) escape o intento de escape desde el dispositivo de ensayo; o 4) vocalización. Los datos se expresaron como latencia(s) de respuesta y se calculó el porcentaje del efecto máximo posible como se describió antes para el ensayo de sacudida de la cola. El ensayo de placa caliente se describe en G. Woolfe and A.D. Macdonald. "bbbbb", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 80:300-307 (1944).

El compuesto 22, administrado subcutáneamente a una dosis de 1 o 3 mg/kg, aumentó de manera significativa las latencias de placa caliente a las 1, 3 y 5 horas luego de la administración de la droga (Fig. 2).

**Dolor Inflamatorio:** Para evaluar las acciones de un Compuesto de la Invención para el tratamiento o prevención del dolor inflamatorio, se puede usar el modelo de adyuvante completo de Freund ("FCA") del dolor inflamatorio. La inflamación inducida por FCA de la pata trasera de las ratas se asocia con el desarrollo de la hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción confiable de la acción antihiperalgésica de las drogas analgésicas

clínicamente útiles (L. Bartho *et al.*, "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990)). En la pata trasera izquierda de cada animal se administra una inyección intraplantar de 50 µL de FCA al 50%. Antes de la inyección de FCA (a nivel basal) y 24 horas posterior a la inyección, se evalúa al animal para determinar la respuesta a estímulos mecánicos nocivos al determinar el PWT, según se describe a continuación. Luego, a las ratas se les administra una sola inyección de 1, 3, o 10 mg/kg de ya sea un Compuesto de la Invención; 30mg/kg de un fármaco control seleccionado de Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo. Las respuestas a los estímulos mecánicos nocivos se determinan 1, 3, 5 y 24 horas con posterioridad a la administración. Inversión porcentual de hiperalgesia para cada animal se define como:

$$\% \text{ Inversión} = \frac{[\text{(PWT post administración)} - \text{(PWT pre-administración)}]}{[\text{(PWT a nivel basal)} - \text{(PWT pre-administración)}]} \times 100$$

**Dolor Neuropático:** Para evaluar las acciones de un Compuesto de la Invención para el tratamiento o prevención del dolor neuropático, se puede usar a sea el modelo Seltzer o el modelo Chung.

En el modelo Seltzer model, el modelo de ligación parcial del nervio ciático del dolor neuropático se usa para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Z. Seltzer *et al.*, "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury," *Pain* 43:205-218 (1990)). La ligación parcial del nervio ciático izquierdo se lleva a cabo bajo anestesia por inhalación de isoflurano/$O_2$. Luego de la inducción de la anestesia, el muslo izquierdo de la rata es afeitado y se expone el nervio ciático al nivel del alto muslo a través de una pequeña incisión y se despeja cuidadosamente de los tejidos conectivos que lo rodean en un sitio cerca del trocánter sólo distal al punto donde el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica desde el nervio ciático común. Se inserta una sutura de seda 7-0 en el nervio con una mini aguja curva de corte inverso 3/8 se liga fuertemente de manera que el dorsal $^1/_3$ a ½ del espesor del nervio es sostenido dentro de la ligadura. La herida se cierra con una sola sutura muscular (4-0 nylon (Vicril)) y adhesivo tisular vetbond. Luego de la cirugía, el área de la herida

es espolvoreada con polvo antibiótico. Las ratas sham tratadas se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que el nervio ciático no es manipulado. Luego de la cirugía, los animales son pesados y colocados en una almohadilla tibia hasta que se recuperan de la anestesia. Luego, se regresa a los animales a sus jaulas hasta que comienzan las pruebas conductuales. El animal se evalúa para determinar la respuesta a los estímulos mecánicos nocivos al determinar el PWT, según se describe anteriormente, previo a la cirugía (nivel basal), luego inmediatamente antes y 1, 3, y 5 horas después de la administración del fármaco. La inversión porcentual de hiperalgesia neuropática se define como:

$$\% \text{ Inversión} = \frac{[\text{ (PWT post administración) - (PWT pre-administración) }]}{[\text{ (PWT a nivel basal) - (PWT pre-administración) }]} \times 100$$

En el modelo de Chung, el modelo de ligación del nervio espinal del dolor neuropático se usa para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/$O_2$. Luego de la inducción de la anestesia, se hace una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles $L_4$ - $S_2$. La apófisis transversa $L_6$ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas tenazas (rongeurs) para identificar visualmente los nervios espinales $L_4$ - $L_6$. El(los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) $L_5$ (o $L_5$ y $L_6$) se aíslan y ligan fuertemente con hilo de seda. Se confirma la hemostasis completa y la herida es suturada usando suturas no absorbibles, como suturas de nylon o corchetes de acero inoxidable. Las ratas sham tratadas se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que el(los) nervio(s) espinal(es) no son manipulados. Luego de la cirugía, los animales son pesados, se les administra una inyección subcutánea (s.c.) se solución salina o lactato de ringer, el área de la herida se espolvorea con polvo antibiótico y los animales se mantienen en una almohadilla tibia hasta que se recuperan de la anestesia. Luego, se regresa a los animales a sus jaulas hasta que comienzan las pruebas conductuales. Se evalúa a los animales para determinar su respuesta a los estímulos mecánicos nocivos al determinar el PWT, según se describe anteriormente, antes de la cirugía (a nivel basal), luego inmediatamente antes y 1, 3, y 5 horas después de administrado un Compuesto de la Invención. El animal puede ser evaluado además para determinar la respuesta a los estímulos térmicos nocivos o para

alodinia táctil, según se describe anteriormente. El modelo Chung para el dolor neuropático se describe en S.H. Kim, "An Experimental Model for Periferal Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3):355-363 (1992).

**Respuesta a los Estímulos Mecánicos como una Evaluación de las Hiperalgesia Mecánica:** Se puede usar la prueba de presión en la pata para evaluar la hiperalgesia mecánica. Para esta prueba, los umbrales de retiro de pata (PWT) trasera para un estímulo mecánico nocivo se determinan usando un analgesímetros (Modelo 7200, comercialmente disponible en Ugo Basile de Italia) según se describe en C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior y Nociceptive Thresholds," *Pharmacol. Biochem. y Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se aplica a la pata trasera se establece a 250 g y se toma el retiro completo de la pata como la variable de valoración (end point). El PWT se determina una vez para cada rata en cada momento puntual y se somete a prueba sólo la pata trasera afectada (ipsilateral; mismo lado que la herida) o ambas se someten a prueba; la ipsilateral y contralateral (sin la herida; opuesta a la herida).

**Respuesta a los Estímulos Térmicos como una Evaluación de la Hiperalgesia Térmica:** Se puede usar la prueba plantar para evaluar la hiperalgesia térmica. Para esta prueba, se determinan las latencias de retiro de pata trasera a un estímulo térmico nocivo usando un aparato de prueba plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves *et al.*, "A New y Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32(1):77-88 (1988). El tiempo de exposición máxima se establece a 32 segundos para evitar daño al tejido y cualquier retiro directo desde la fuente de calor se toma como la variable de valoración. Se determinan tres latencias en cada momento puntual y se promedian. Se somete a prueba sólo la pata afectada (ipsilateral), o ambas se someten a prueba; la ipsilateral y contralateral (sub herida).

**Evaluación de la Alodinia Táctil:** Para evaluar la alodinia táctil, las ratas se colocan en compartimientos transparentes de plexiglás con un piso de malla de alambre y se les deja aclimatarse por un periodo de al menos 15 minutos. Después de habituarse, se presentan/aplican/exponen una serie de monofilamentos von Frey a la superficie plantar de la pata afectada (ipsilateral) de cada rata. La serie de monofilamentos von Frey monofilaments consiste en seis monofilamentos de un diámetro en aumento, siendo la fibra de diámetro más

pequeño la que se presenta primero. Se realizan cinco pruebas con cada filamento, con un intervalo de aproximadamente 2 minutos entres cada prueba. Cada presentación dura por un periodo de 4-8 segundos o hasta que se observe un comportamiento de retiro nociceptivo. Rechistar, retirar la pata o lamer la pata se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo.

**Evaluación de la Depresión Respiratoria**: Para evaluar la depresión respiratorio, las ratas pueden prepararse al implantar una cánula en la arteria femoral a través de la cual se extraen muestras de sangre. Las muestras de sangre se extraen antes de la administración del fármaco, luego 1, 3, 5 y 24 horas post-tratamiento. Las muestras de sangre se procesan usando un analizador de gases en sangre arterial (por ejemplo, IDEXX VetStat con cartuchos de prueba de Gases para Sangre/Respiratorio). Dispositivos comparables son una herramienta estándar para en análisis de gases en la sangre (por ejemplo, D. Torbati et al., 2000 *Intensive Care Med.* (26) 585-591).

**Evaluación de la Motilidad Gástrica**: Los animales son tratados con un vehículo, Compuesto de referencia o artículo de prueba mediante gavage oral a un volumen de 10 mL/kg. A una hora posterior a la dosis, todos los animales son tratados con una solución de carbón vegetal molido (5% polvo de carbón vegetal no activado en una solución de carboximetilcelulosa al 1% en agua) a un volumen de 10 mL/kg. Dos horas con posterioridad a la dosis (una hora luego del carbón vegetal), los animales son sacrificados mediante la inhalación de dióxido de carbono o sobredosis de isofluorano y se identifica el transito del carbón molido. Se retira el estómago y el intestino delgado cuidadosamente y cada uno se coloca en una superficie absorbente embebida con solución salina. La distancia entre el píloro y se mide el avance más lejano del carbón vegetal molido y se compara con la distancia entre el píloro y la unión ileocecal. El tránsito del carbón vegetal molido se expresa como un porcentaje de la longitud transitada en el intestino delgado.

## ***Composiciones Farmacéuticas***

Debido a su actividad, los Compuestos de la Invención son ventajosamente útiles en la medicina humana y veterinaria. Según se describe anteriormente, los Compuestos de la Invención son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal con necesidad de los

mismos. Los Compuestos de la Invención pueden administrarse a un animal que requiera modulación de los receptores ORL-1 y/o opioides.

Cuando se administra a un animal. Un Compuesto de la Invención puede administrarse como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un Compuesto de la Invención puede administrarse mediante cualquier vía apropiada, según lo determine el médico. Los métodos de administración pueden incluir, vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosal, rectal, mediante inhalación o tópica (particularmente en los oídos, nariz, ojos o piel). La administración puede ser tanto local como sistémica. En ciertas modalidades, la administración dará como resultado la liberación de un Compuesto de la Invención en la corriente sanguínea.

Las composiciones farmacéuticas de la Invención pueden tener la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, multiparticulados, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, cápsulas que contienen polvos, cápsulas que contienen multiparticulados, pastillas, formulaciones de liberación prolongada, supositorios, aerosoles, sprays, o cualquier otra forma apropiada para su uso. . En una modalidad, la composición tiene la forma de una cápsula (*ver por ejemplo,* Patente Estadounidense N° 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticamente apropiados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), incorporado en la presente por referencia.

Las composiciones farmacéuticas de la Invención comprenden preferentemente una cantidad apropiada de un excipiente farmacéuticamente aceptable de manera de proporcionar la formar para la administración apropiada al animal. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, agente de suspensión, solubilizante, aglutinante, desintegrante, preservante, agente colorante, lubricante o similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, como agua o un aceite, incluyendo aquellos que se derivan del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, como el aceite de maní, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo o similares. El excipiente farmacéutico puede ser una solución salina, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílica coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un

excipiente particularmente útil cuando un Compuesto de la Invención se administra por vía intravenosa. Además se pueden emplear soluciones salinas y las soluciones de glicerol y dextrosa acuosas como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen además almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílica gel, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Si se desea, las composiciones de la invención pueden contener además cantidades menores de agentes humectantes o emulsificantes o agentes tampón de pH. Ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación oral se describen en *Manual de Excipientes Farmacéuticos*, Asociación Farmacéutica Americana (1986).

En ciertas modalidades, los Compuestos de la Invención son formulados para la administración oral. Un Compuesto de la Invención de administración oral puede tener la forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, comprimido ovalado, pastillas, soluciones acuosas y oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes, elíxires por ejemplo. Cuando un Compuesto de la Invención se incorpora en comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser comprimidos, triturados de comprimidos, comprimidos recubiertos entéricos, recubiertos con azúcar, recubiertos con película, de múltiples capas, de múltiples compresiones.

Un Compuesto de la Invención administrado oralmente puede contener uno o más agentes adicionales como, por ejemplo, agentes endulzantes como fructosa, aspartame o sacarina; agentes savorizantes como menta, aceite de gaulteria o de cereza; agentes colorantes y agentes preservantes y estabilizantes para proporcionar formas de dosificación farmacéuticamente estable y apetecibles. Las técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación oral se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman y Schwartz, eds., 2nd ed.) published by Marcel Dekker, Inc. Las técnicas y composiciones para elaborar comprimidos (Comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y suave) y píldoras se describen además en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16$^{th}$ ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980). Las formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno o más solventes apropiados, preservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes,

endulzantes, agentes colorantes, agentes savorizantes y similares. Las técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación oral líquidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Lieberman, Rieger and Banker, eds.) publicado por Marcel Dekker, Inc.

Cuando un Compuesto de la Invención es formulado para administración parenteral por inyección (por ejemplo, infusión continua o inyección de bolo), la formulación puede tener la forma de una suspensión, solución o emulsión en un vehículo acuoso u oleso y dichas formulaciones pueden comprender además aditivos farmacéuticamente necesarios 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, puede tener, por ejemplo, la forma de una solución estéril isotónica. Un Compuesto de la Invención puede tener además la forma de un polvo para reconstitución como una formulación inyectable.

En ciertas modalidades, un Compuesto de la Invención es formulado en una composición farmacéutica para administración intravenosa. Habitualmente, dichas composiciones comprenden soluciones tampón acuosas isotónicas estériles. Cuando es necesario, las composiciones pueden incluir además un agente solubilizante. Un Compuesto de la Invención para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local como benzocaína o prilocaína aminorar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran ya sea por separado o mezclados juntos en una forma de dosificación, por ejemplo, como un polvo seco liofilizado o concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado como una ampolla o sachette que indica la cantidad de agente activo. Cuando un Compuesto de la Invención se va a administrar por infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene solución salina o agua estéril de grado farmacéutico. Cuando un Compuesto de la Invención se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o solución salina de manera que los ingredientes sean mezclados antes de la administración.

Cuando un Compuesto de la Invención va a ser administrado por inhalación, puede ser formulado en un aerosol o una solución acuosa o parcialmente acuosa.

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

En ciertas modalidades, un Compuesto de la Invención se administra localmente. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en conjunto con un apósito para heridas después de la cirugía, por 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, como membranas silásticas o fibras.

En ciertas modalidades, un Compuesto de la Invención puede ser suministrado en una forma de liberación inmediata. En otras modalidades, un Compuesto de la Invención puede ser suministrado en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación prolongada. Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o liberación prolongada pueden tener una meta en común de mejorar la terapia con el fármaco sobre los resultados logrados por sus contrapartes de liberación no controlada o no prolongada. En una modalidad, una composición de liberación controlada o prolongada comprende una mínima cantidad de un Compuesto de la Invención para tratar o prevenir la Condición (o un síntoma del mismo) en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o prolongada incluyen actividad prolongada del fármaco, menor frecuencia de dosis y mayor adherencia al tratamiento. Además, las composiciones de liberación controlada o prolongada pueden afectar favorablemente el tiempo de comienzo de acción u otras características, como los niveles en la sangre del Compuesto de la Invención, y pueden así reducir la ocurrencia de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o prolongada pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de la Invención que produce de manera oportuna el efecto terapéutico o profiláctico deseado y gradual y continuamente libera otras cantidades del Compuesto de la Invención para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico sobre un periodo prolongado de tiempo. Para mantener un constante nivel del Compuesto de la Invención en el cuerpo, el Compuesto de la Invención puede se liberado desde la forma de dosificación a una tasa que reemplazará la cantidad de Compuesto de la Invención que está siendo metabolizado y

excretado desde el cuerpo. La liberación controlada o prolongada de un ingrediente activo puede ser estimulada por diversas condiciones, que incluyen pero no se limitan a, cambios en pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Los medios de liberación controlada y liberación prolongada para usarse de acuerdo con la presente invención pueden seleccionarse desde aquellos conocidos en el arte. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes estadounidenses N°s: 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 la presente por referencia. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar liberación controlada o prolongada de uno o más ingredientes activos que usan, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otra matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en diversas proporciones. Las formulaciones de liberación controlada o prolongada conocidas en el arte, que incluyen aquellas descritas en la presente, se pueden seleccionar fácilmente para usarse con los ingredientes activos de la Invención en vista de esta divulgación. Véase además Goodson, "Dental Applications" (pp. 115-138) in *Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications y Evaluation*, R.S. Langer y D.L. Wise eds., CRC Press (1984). Otros sistemas de liberación controlada o prolongada que se discuten en la revisión por Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) pueden seleccionarse para usarse de acuerdo con la presente invención. En una modalidad, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra modalidad, se pueden usar materiales poliméricos (*véase Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); Levy *et al.*, *Science* 228:190 (1985); During *et al.*, *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Aún en otra modalidad, un sistema de liberación controlada y prolongada puede ser colocado cerca de un objetivo de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, la columna espinal, cerebro o tracto gastrointestinal, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica.

Cuando tiene la forma de comprimido o píldora, una composición farmacéutica de la Invención puede ser recubierta para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de esta forma una acción prolongada durante un periodo prolongado de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que se encuentra alrededor de un Compuesto osmóticamente activo son apropiadas además para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del medio que rodea la cápsula es absorbido por el Compuesto, el cual se dilata para desplazar el agente o composición del agente a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles elevados de las formulaciones de liberación inmediata. Se puede usar además un material retardante como el monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándares como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa y carbonato de magnesio. En una modalidad, los excipientes son de grado farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas de la Invención incluyen formas de dosificación unitarias individuales para la administración oral como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y cápsulas líquidas que se adaptan para la liberación controlada o prolongada.

La cantidad del Compuesto de la Invención que es efectiva para el tratamiento o prevención de una condición puede ser determinada mediante técnicas clínicas estándares. Además, las pruebas *in vitro* y/o *in vivo* pueden emplearse opcionalmente para ayudar a identificar los rangos de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear dependerá además de, por ejemplo, la vía de administración y la extensión de la Condición a tratar y se puede decidir de acuerdo con el criterio del médico y/o las circunstancias del animal. Pueden ocurrir variaciones en la administración de las dosis dependiendo del los factores habituales como peso, edad, género y condición física (por ejemplo, función hepática y renal) del animal que está siendo tratado, la aflicción a tratar, la severidad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia cualquier efecto secundario nocivo y el Compuesto en particular utilizado entro otras cosas.

Las cantidades de dosificación efectiva apropiada pueden variar desde alrededor de 0.01mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 3000 mg/kg de peso corporal del animal por día,

aunque ellas son típicamente desde alrededor de 0,01mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 2500 mg/kg de peso corporal del animal por día o desde alrededor de 0,01mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal del animal por día. En una modalidad, la cantidad de dosificación efectiva es alrededor de 100 mg/kg de peso corporal del animal por día o menor. En otra modalidad, la cantidad de dosificación efectiva varía desde alrededor de 0,01mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal del animal por día de un Compuesto de la Invención. En otra modalidad, alrededor de 0,02 mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 50 mg/kg de peso corporal del animal por día, y en otra modalidad, alrededor de 0,025 mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 20 mg/kg de peso corporal del animal por día.

La administración puede ser como una dosis individual o una dosis dividida. En una modalidad, una cantidad de dosis efectiva se administra alrededor de cada 24h hasta que la Condición sea mitigada. En otra modalidad, una cantidad de dosificación se administra alrededor de cada 12h hasta que la Condition sea mitigada. En otra modalidad, una cantidad de dosificación efectiva se administra alrededor de cada 8h hasta que la Condición sea mitigada. En otra modalidad, una cantidad de dosificación efectiva se administra alrededor de cada 6h hasta que la Condición sea mitigada. En otra modalidad, una cantidad de dosificación efectiva se administra alrededor de cada 4h hasta que la Condición sea mitigada. Las cantidades de dosificación efectiva descritas en la presente se refieres a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un Compuesto de la Invención, las cantidades de dosificación efectiva corresponden a la cantidad total administrada.

Donde un célula capaz de expresar el receptor ORL-1 es contactado con un Compuesto de la Invención *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función del receptor ORL-1 en una célula variará habitualmente desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-4}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-5}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-6}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-9}$ mol/L de una solución o suspensión del Compuesto en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de la Invención será desde alrededor de 0,01µL hasta alrededor de 1mL. En otra modalidad, el volumen de solución o suspensión será alrededor de 200 µL.

Donde un célula capaz de expresa receptores opioides μ es contactada con un Compuesto de la Invención in vitro, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de receptores opioides μ en un célula habitualmente variará desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-4}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-5}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-6}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-9}$ mol/L de una solución o suspensión del Compuesto de la Invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de la Invención será desde alrededor de 0,01μL hasta alrededor de 1 mL. En otra modalidad, el volumen de solución o suspensión será alrededor de 200 μL.

Donde una célula capaz de expresar los receptores opioides δ es contactada con un Compuesto de la Invención in vitro, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides δ en una célula habitualmente variará desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-4}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-5}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-6}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-9}$ mol/L de una solución o suspensión del Compuesto de la Invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de la Invención será desde alrededor de 0,01μL hasta alrededor de 1mL. En otra modalidad, el volumen de solución o suspensión será alrededor de 200 μL.

Donde una célula capaza de expresar los receptores opioides κ es contactada con un Compuesto de la Invención in vitro, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de los receptores opioides κ en una célula habitualmente variará desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-4}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-5}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-6}$ mol/L, o desde alrededor de $10^{-12}$ mol/L hasta alrededor de $10^{-9}$ mol/L de una solución o suspensión del Compuesto de la Invención en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de la Invención será desde alrededor de 0,01μL hasta alrededor de 1 mL. En otra modalidad, el volumen de solución o suspensión será alrededor de 200 μL.

Los Compuestos de la Invención pueden ser probados *in vitro* o *in vivo* para determinar la actividad terapéutica o profiláctica previo a su uso en humanos. Los sistemas de modelos animales pueden usarse para demostrar la seguridad y eficacia. Ciertos Compuestos de la Invención tendrán un $ED_{50}$ para tratar el dolor inflamatorio que varía desde alrededor de 0,5 mg/kg hasta alrededor de 20 mg/kg. Ciertos Compuestos de la Invención producirán analgesia y/o antihiperalgesia significativa en dosis que no inducen depresión respiratoria. En contraste, la tensión de oxígeno, saturación de oxígeno y pH disminuyen significativamente, mientras el dióxido de carbono aumenta significativamente, en muestras sanguíneas de ratas a las que se les ha administrado dosis efectivas de opioides convencionales, como la morfina.

De acuerdo con la invención, los métodos para tratar o prevenir una Condición en un animal con necesidad de los mismos pueden comprender además la coadministración al animal de una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico además de un Compuesto de la Invención (es decir, un primer agente terapéutico). Una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico será conocido o podrá ser determinado por un médico en vista de la divulgación y estudios clínicos publicados. En una modalidad de la Invención donde se administra un Segundo agente terapéutico a un animal para el tratamiento de una Condición (por ejemplo, dolor), la cantidad efectiva mínima del Compuesto de la Invención (es decir, el primer agente terapéutico) será menor que lo que sería su cantidad efectiva mínima en circunstancias donde no se administra el segundo agente terapéuticos. En esta modalidad, el Compuesto de la Invención y el segundo agente terapéutica pueden actuar aditivamente o sinérgicamente para tratar o prevenir una Condición. De manera alternativa, el segundo agente terapéutico puede usarse para tratar o prevenir un trastorno que es diferente de la Condición para la cual se administra el primer agente terapéutico y cuyo trastorno puede ser o puede no ser una Condición según se define anteriormente. En una modalidad, un Compuesto de la Invención se administra concurrentemente con un segundo agente terapéutico como una composición individual que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención y una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. De manera alternativa, una composición que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención y una segunda composición que comprende una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico se administran concurrentemente. En otra modalidad, una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención se administra antes o con posterioridad a la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En

esta modalidad, 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 Condición.

El Segundo agente terapéutico puede ser, sin limitarse a, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigraña, un inhibidor de la Cox-IA, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un antiemético, un bloqueador β-adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador de los canales de $Ca^{2+}$, un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir UI, un agente para tratar o prevenir 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 la constipación, un agente para tratar o prevenir la tos, un agente para tratar o prevenir la diarrea, un agente para tratar o prevenir la presión alta, un agente para tratar o prevenir la epilepsia, un agente para tratar o prevenir la anorexia/caquexia, un agente para tratar o prevenir abuso de drogas, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir IBD, un agente para tratar o prevenir IBS, un agente para tratar o prevenir un desorden adictivo, un agente para tratar o prevenir enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente para tratar o prevenir un accidente vascular encefálico, un agente para tratar o prevenir un ataque, un agente para tratar o prevenir condición prurítica, un agente para tratar o prevenir psicosis, un agente para tratar o prevenir corea de Huntington, un agente para tratar o prevenir ALS, un agente para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, un agente para tratar o prevenir una migraña, un agente para tratar, prevenir o inhibir el vómito, un agente para tratar o prevenir la disquinesia, un agente para tratar o prevenir la depresión o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero no se limitan a: alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina,

fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.

En ciertas modalidades, el agonista opioide se selecciona de la codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes antinflamatorios no esteroideos, como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprocina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y derivados farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos. Otros analgésicos no opioides apropiados incluyen las siguiente clases químicas no limitantes de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalacina, y olsalacina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos acéticos indol e indeno, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos , incluyendo tolmetín, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona, Un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier combinación de los mismos. Para una descripción más detallada de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), *véase Paul A. Insel, Analgesic-Antipiretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinhoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed. 1996) y Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipiretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed., 19th ed. 1995) los que se incorporan en su totalidad en la presente por referencia.

En la Patente Estadounidense. No. 6.136.839, se describen ejemplos útiles de inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5-lipoxigenasa, como también combinaciones de los mismos, que se incorporan en su totalidad en la presente por referencia. Ejemplos de inhibidores útiles de la Cox-II incluyen, pero sin limitarse a, celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, rofecoxib, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes antimigraña útiles incluyen, pero no se limitan a, alpiroprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, ketanserin, lisuride, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptan, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptan, sumatriptan, timolol, trazodona, zolmitriptan, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero no se limitan a, acetilfeneturida, albutoin, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino -3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoreson, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sódico, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiame, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrin, y zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Ejemplos de bloqueadores del canal $Ca^{2+}$- útiles incluyen, pero no se limitan a, bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilina, gallopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina,

nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinnarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclan, etafenona, fantofarona, perexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir IU incluyen, pero no se limitan a: propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, diciclomina un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad incluyen, pero no se limitan a: benzodiazepinas, como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam; agentes no benzodiazepina, como buspirona, gepirona, ipsapriona, tiospirona, zolpicona, zolpidem y zaleplon; tranquilizantes como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y tiopental; y carbamatos de propanediol como meprobamato y tibamato; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la diarrea incluyen, pero no se limitan a, difenoxilato, loperamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrignina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, γ-vinil GABA, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el abuso de drogas inlcuyen, pero no se limitan a, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, clorhidrato de acetato de levometadil, antagonistas de serotonina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, antieméticos, bloqueadores β adrenérgicos, antidepresivos y agentes anticancerígenos son conocidos en el arte y pueden ser seleccionados por aquellos con habilidad en el arte. Los Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno de

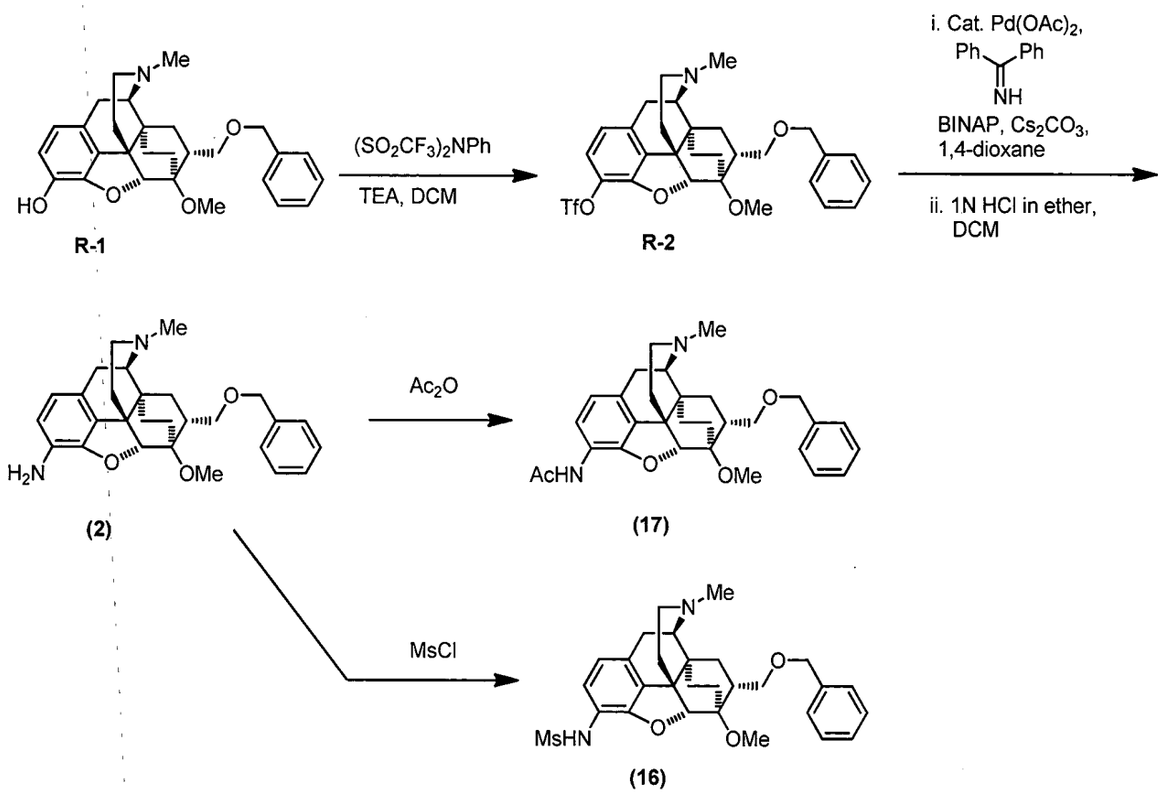
memoria, obesidad, constipación, tos, presión alta, anorexia/caquexia, una úlcera, IBD, IBS, trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un accidente vascular encefálico, un ataque, una condición prurítica, psicosis, corea de Huntington, ALS, un trastorno cognitivo, una migraña, disquinesia, depresión y/o tratar, prevenir o inhibir el vómito incluyen aquellos que son conocidos en el arte y pueden ser seleccionados por aquellos con habilidad en el arte.

Una composición de la invención se prepara mediante un método que comprende mezclar un Compuesto de la Invención (o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla puede completarse usando métodos conocidos para la mezcla de un Compuesto (o derivado) y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el Compuesto de la Invención (o sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) está presente en la composición en una cantidad efectiva.

## ***Ejemplos***

## EJEMPLO 1

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina (Compuesto 2); N-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)acetamida (Compuesto 17); N-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)metanesulfonamida (Compuesto 16); y (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina (Compuesto 10)**




Se agregó *N*-Fenil-bis(trifluorometanesulfonimida) (1,7 g, 4,6 mmol) a una solución a 0 °C de **R-1** (1,4 g, 3,1 mmol) y TEA (0,6 mL, 4.6 mmol) en DCM (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó la mezcla de reacción bajo agitación a temperatura ambiente por 10 horas. La mezcla fue concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna flash (sílica gel, 0-100% ETOAc/hexanos) para proporcionar **R-2** como una espuma café clara. Rendimiento 1,80 g (100%)

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,42-7,25 (m, 5H); 6,95 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 6,64 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H); 4,58 (s, 1H); 4,52 (dd, $J$ = 15,9; 12,1 Hz, 2H); 3,73 (dd, $J$ = 8,8; 4,1 Hz, 1H); 3,53 (dd, $J$ = 8,8, 8,5 Hz, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,10 (d, $J$ = 19,0 Hz, 1H); 2,87 (m, 1H); 2,71 (d, $J$ = 6,3 Hz, 1H); 2,47 (dd, $J$ = 11,8, 5,2 Hz, 1H); 2,32-2,16 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,15-2,02 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 3H); 1,14 (m, 1H); 0,67 (m, 1H).

Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de una mezcla de **R-2** (1,04 g, 2,83 mmol), de acetato de paladio (0,04 g, 0,17 mmol), y BINAP (0,12 g, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) por 5 min.

Se agregó carbonato de cesio (1,79 g, 5,52 mmol) y benzofenona imina (0,69 mL, 4,13 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 10 hr. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El material crudo obtenido fue tratado con una solución de ácido clorhídrico 2N (30 mL) y THF (20 mL) a temperatura ambiente y se agitó por 10 hr. La mezcla de reacción se extrajo con éter para remover las impurezas no básicas. La capa acuosa restante fue basificada con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$), filtró y concentró. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en columna flash (silica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el **Compuesto 2** como la base libre (0,61 g, ~90% puro) como una goma amarilla clara. Una parte de la base libre (110 mg) fue convertida luego a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter. La purificación adicional mediante cromatografia en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporcionó el **Compuesto 2 sal de TFA** como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 30 mg.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,77 (bs, 1H); 7,48-7,23 (m, 6H); 7,75 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 6,61 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 4,75 (s, 1H); 4,51 (dd, $J$ = 15,7, 12,1 Hz, 2H); 3,68 (d, $J$ = 6,6 Hz, 1H); 3,61 (dd, $J$ = 9,1, 3,8 Hz, 1H); 3,48 (m, dd, $J$ = 9,1, 9,1 Hz, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,16 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 2,85-2,61 (m, 3H); 2,38 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,55 (dd, $J$ = 13,2, 5,0 Hz, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,29-1,12 (m, 2H); 0,61 (m, 1H).

LC/MS, $m/z$ = 447 $[M + H]^+$ (Calculado: 447,6).

A una solución del **Compuesto 2** (78 mg, 0,175 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó piridina (29 µL, 0,35 mmol, 2 eq.) seguido de anhídrido acético (18 µL, 0,19 mmol, 1,1 eq.) La mezcla se agito a 0 °C por 1 hr y luego a temperatura ambiente por 10 hr. La reacción fue desactivada con carbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografia en columna flash (silica gel, 0-5% MeOH/DCM) proporcionó 58 mg (68%) del **Compuesto 17** como la base libre, la cual fue convertido a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 51 mg.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,53 (s, 1H); 9,03 (br. s, 1H); 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,24 - 7,38 (m, 5H); 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,51 (dd, J = 14,9, 12,1 Hz, 2H); 3,70 (br. d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,57 - 3,65 (m, 1H); 3,42 - 3,54 (m, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,09 - 3,18 (m, 1H); 2,73 – 2,92 (m, 6H); 2,21 - 2,41 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,76 - 1,89 (m, 1H); 1,51 - 1,62 (m, 1H); 1,33 - 1,44 (m, 1H); 1,10 - 1,28 (m, 2H); 0,55 - 0,70 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 489 $[M + H]^+$ (Calculado: 489,6).

A una solución del **Compuesto 2** (74 mg, 0,166 mmol, 1 eq.) y trietilamina (50 µL) en DCM (5 mL) se agrego cloruro de metansulfonilo (28 µL, 0,36 mmol, 2,2 eq.) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 2 hr. La reacción fue desactivada con agua y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía en columna flash (silica gel, 0-5% MeOH/DCM) proporcionó 16,7 mg (19%) del **Compuesto 16** como la base libre, la cual fue luego convertida a su sal de s HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 12 mg.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,33 (s, 1H); 8,96 (br. s, 1H); 7,26 - 7,38 (m, 5H); 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,51 (dd, J = 15,4, 12,1 Hz, 2H); 3,71 (br. d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,58 - 3,65 (m, 1H); 3,45 - 3,54 (m, 2H); 3,39 (br. s., 1H); 3,25 (s, 3H); 3,07 - 3,19 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,72-2,86 (m, 6H); 2,19 - 2,41 (m, 2H); 1,76 -1 ,88 (m, 1H); 1,49 - 1,66 (m, 1H); 1,33 - 1,45 (m, 1H); 1,08 - 1,29 (m, 2H); 0,55 - 0,65 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 525 $[M + H]^+$ (Calculado: 525,7).

En una manera similar, **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina (Compuesto 10)** se preparó al usar **R-3 (ver ejemplo 4)** en lugar de **R-1**. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 10 sal de TFA** como un sólido blanco.

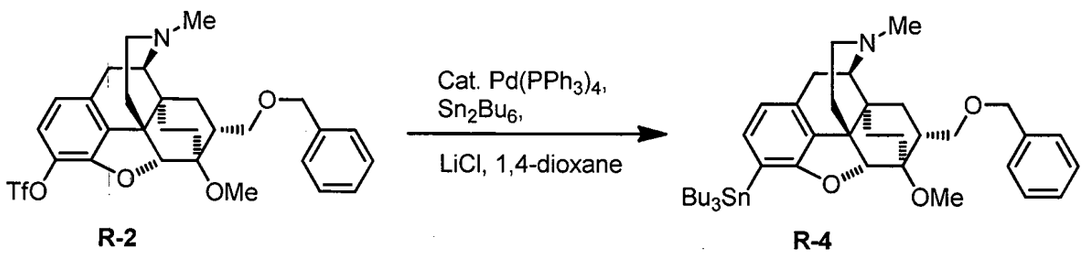
$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,23 (br s, 1H); 7,40-7,30 (m, 5H); 6,78-6,5 (m, 2H); 4,74 (s, 1H); 4,57-4,47 (m, 2H); 3,90-3,83 (m, 1H); 3,65-3,61 (m, 1H); 3,53-3,48 (m, 1H); 3,45-3,25

(m, 6H); 3,00-2,70 (m, 4H); 2,49-2,22 (m, 3H); 1,88-1,83 (m, 1H); 1,58-1,50 (m, 1H); 1,42-1,30 (m, 2H); 1,30-1,20 (m, 1H); 12,10-1,05 (m, 1H); 0,68-0,58 (m, 3H); 0,43-0,35 (m, 2H).

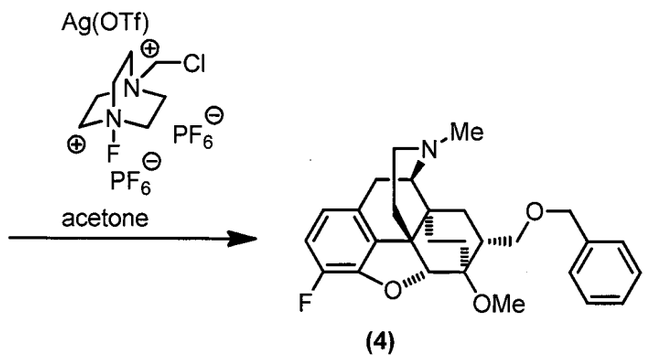
LC/MS, *m/z* = 487 $[M + H]^+$ (Calculado: 487,6).

## EJEMPLO 2

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-(9benciloxi)metil)-9-fluoro-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 4); y (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-fluoro-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 15)**




**R-2** **R-4**




**(4)**

Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de una mezcla de **R-2** (0,46 g, 0,8 mmol), hexabutilditina (0,51 mL, 1,6 mmol), y cloruro de litio (0,26 g, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) por 5 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,09 g, 0,08 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 1hr. La mezcla de reacción se enfrió, filtró y el filtrado se concentró. El

material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (silica gel, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar **R-4**. Rendimiento: 0,47 g (81%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,38-7,29 (m, 4H); 7,21 (m, 1H); 7,09 (d, $J$ = 7,4 Hz, 1H); 6,59 (d, $J$ = 7,4 Hz, 1H); 4,52 (dd, $J$ = 15,4, 11,8 Hz, 2H); 4,34 (s, 1H); 3,73 (dd, $J$ = 9,2, 4,5 Hz, 1H); 3,50 (dd, $J$ = 9,1, 9,1 Hz, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,12 (d, $J$ = 18,2 Hz, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,66 (d, $J$ = 6,6 Hz, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,36-2,24 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,24-1,96 (m, 3H); 1,63 (m, 7H); 1,43 (m, 3H); 1,32 (m, 12H); 1,07 (m, 1H); 0,90 (m, 9H).

Se agregó triflato de plata (0,34 g, 1,3 mmol) a una mezcla **R-4** (0,47 g, 0,7 mmol), Selectflour®-$PF_6$# (0,37 g, 0,78 mmol), en acetona (10 mL, CHROMASOLV®, Aldrich Chemical Co.) bajo una atmósfera de nitrógeno (REF: Ritter, T.; *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662-1663). Se dejó la mezcla de reacción bajo agitación a temperatura ambiente por 1 hora y se concentró. El residuo se extrajo en DCM, se filtró a través de una almohadilla Celite® y se concentró. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (silica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar la base libre del **Compuesto 4** como una goma incolora. La base libre fue convertida luego a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter para proporcionar el **Compuesto 4 sal de HCl** como un sólido blanco. Rendimiento: 0,03 g (10%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,86 (bs, 1H); 7,38-7,23 (m, 5H); 7,09 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,52 (dd, $J$ = 14,9, 11,6 Hz, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,54-3,35 (m, 3H); 3,23 (s, 3H); 3,14 (m, 1H); 2,96-2,65 (m, 5H); 2,26 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,58 (m, 1H); 1,44 (m, 1H); 1,30-1,06 (m, 2H); 0,57 (m, 1H).

LC/MS, $m/z$ = 450 $[M + H]^+$ (Calculado: 450,6).

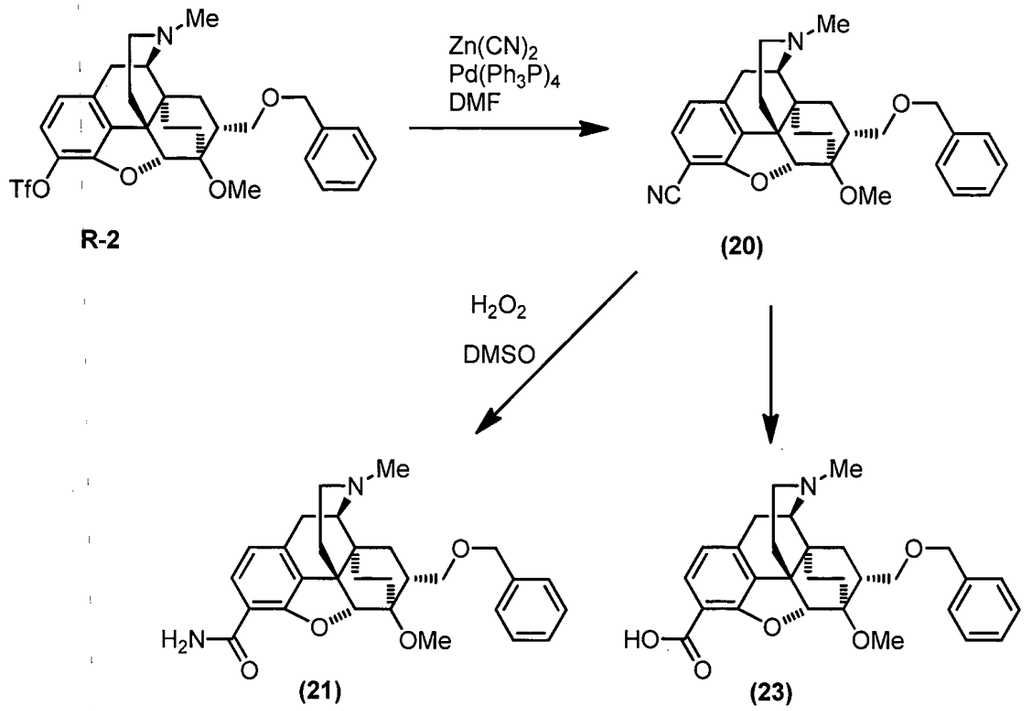
En una manera similar, el **Compuesto 15** fue preparado a partir de **R-3** a través de intermediarios de estanano y triflato análogos. El **Compuesto 15** se obtuvo como la sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,50 (br s, 1H); 7,37-7,28 (m, 5H); 7,15-7,07 (m, 1H); 6,76-6,72 (m, 1H); 4,90 (s, 1H); 4,55-4,47 (m, 2H); 3,94-3,90 (m, 1H); 3,62-3,58 (m, 1H); 3,54-3,45 (m, 1H); 3,42-3,36 (m, 1H); 3,25-3,18 (m, 4H); 3,00-2,68 (m, 5H); 2,35-2,22 (m, 1H); 1,62-1,00 (m, 6H); 0,75-0,54 (m, 3H); 0,54-0,35 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 490 $[M + H]^+$ (Calculado: 490,6).

## EJEMPLO 3

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carbonitrilo (Compuesto 20); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carboxamida (Compuesto 21); y Ácido (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carboxílico (Compuesto 23); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-Carbo- nitrilo (Compuesto 69); ácido (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,-5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina-9-Carboxílico (Compuesto 71); y (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)- metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro-[3,2-*e*]isoquinolina-9-Carboxamida (Compuesto 76).**




**R-2** **(20)** **(21)** **(23)**

Una solución desgasada de **R-2** (250 mg, 0,43 mmol, 1 eq.), $Zn(CN)_2$ (152 mg, 1,29 mmol, 3 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0,1 eq.) en DMF (3 mL) fue calentada a 120 °C por 20 hr bajo argón. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, desactivada con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$), filtró y concentró. La purificación mediante cromatografía en columna flash (silica gel, 0-5% MeOH/DCM) proporciono el **Compuesto 20** como la base libre. Rendimiento: 55 mg (28%). El **Compuesto 20** fue convertido luego a su sal de HCl al trata una solución de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 50 mg.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,18 (br. s, 1H); 7,55 (d, J = 7,95 Hz, 1H); 7,27 - 7,36 (m, 5H); 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,00 (s, 1H); 4,51 (dd, J = 15,1, 12,3 Hz, 2H); 3,76 (br. d, J = 6,1 Hz, 1 H); 3,48 - 3,59 (m, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,14 - 3,18 (m, 1H); 2,72 – 3,01 (m, 6H); 2,19 - 2,42 (m, 2H); 1,89 - 1,96 (m, 1H); 1,40 - 1,64 (m, 2H); 1,15 - 1,32 (m, 1H); 1,01 – 1,14 (m, 1H); 0,46 - 0,60 (m, 1H)

LC/MS, *m/z* = 457 $[M + H]^+$ (Calculado: 457,6).

A una mezcla del **Compuesto 20** (52 mg, 1 eq.) y carbonato de potasio (40 mg) en DMSO (3 mL) se agregó peróxido de hidrogeno (0,15 mL) por goteo. La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 hr. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, desactivada con solución salina y se extrajo con DCM. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash en columna (sílica gel, 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar 27 mg (52%) de **Compuesto 21** como la base libre. El **Compuesto 21** fue luego convertido a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 21 mg.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,07 (br. s, 1H); 7,61 - 7,74 (m, 2H); 7,22 - 7,41 (m, 5H); 6,98 (br. s, 1H); 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,52 (dd, J = 15,4, 12,1 Hz, 2H); 3,75 (br. d, J = 6,3 Hz, 1H); 3,58 - 3,66 (m, 1H); 3,45 - 3,56 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,12 - 3,19 (m, 1H); 2,79 - 3,01 (m, 6H); 2,22 - 2,44 (m, 2H); 1,84 - 1,93 (m, 1H); 1,54 - 1,65 (m, 1H); 1,38 - 1,50 (m, 1H); 1,18 - 1,33 (m, 1H); 1,01 - 1,15 (m, 1H); 0,49 - 0,66 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 475 $[M + H]^+$ (Calculado: 475,6).

A una solución del **Compuesto 20** (28 mg, 1 eq.) en acetonitrilo (5 mL) se agrego hidróxido de sodio (1 mL, 2 M en agua, 2 eq.). La mezcla fue cargada en un tubo sellado y se calentó a 110 °C por 40 hr. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se lavó con solución salina, se seco sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración proporciono 20 mg (69%) del **Compuesto 23** como la base libre. El **Compuesto 23** fue convertido luego a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 14 mg.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,14 (br. s, 1H); 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,24 - 7,42 (m, 6H); 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,51 (dd, J = 14,9, 12,1 Hz, 2H); 3,73 (br. d, J = 6,0 Hz, 1 H); 3,59 - 3,65 (m, 1H); 3,44 - 3,55 (m, 2H); 3,26 (s, 3H); 3,06 - 3,19 (m, 1H); 2,71 - 2,98 (m, 6H); 2,17 - 2,38 (m, 2H); 1,79 - 1,90 (m, 1H); 1,53 - 1,64 (m, 1H); 1,33 - 1,46 (m, 1H); 1,09 - 1,30 (m, 2H); 0,53 - 0,67 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 476 $[M + H]^+$ (Calculado: 476,6).

**Y**

Se preparó de manera similar **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro-[3,2-*e*]isoquinolina-9-Carbonitrilo (Compuesto 69)** de **R-5** en vez de **R-2**. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-5%) proporcionó el **compuesto 69** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,37-7,24 (m, 5H), 7,24 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 1,92 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,74 (dd, $J_1$ = 8,79 Hz, $J_2$ = 3,84 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8,79 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,90-3,08 (m, 3H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 3H), 2,02-2,19 (m, 3H), 1,31-1,64 (m, 4H), 1,08-1,16 (m, 1H), 0,73-0,87 (m, 1H), 0,55-0,68 (m, 1H), 0,42-0,52 (m, 2H), 0,05-0,12 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 497 $[M + H]^+$ (Calculado: 496).

Se preparó de manera similar **el ácido (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro-[3,2-*e*]isoquinolina-9-Carboxílico (Compuesto 71** del **compuesto 69** en vez del **compuesto 20**. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM0-8%) proporcionó el **compuesto 71** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,73 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H), 6,74 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,55 (S, 2H), 3,73 (dd, $J_1$ = 9,08 Hz, $J_2$ = 3,85 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 8,53 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 3H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,08-2,36 (m, 6H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 1H), 1,07-1,18 (m, 1H), 0,76-0,86 (m, 1H), 0,58-0,70 (m, 1H), 0,46-0,50 (m, 2H), 0,06-0,12 (m, 2H).

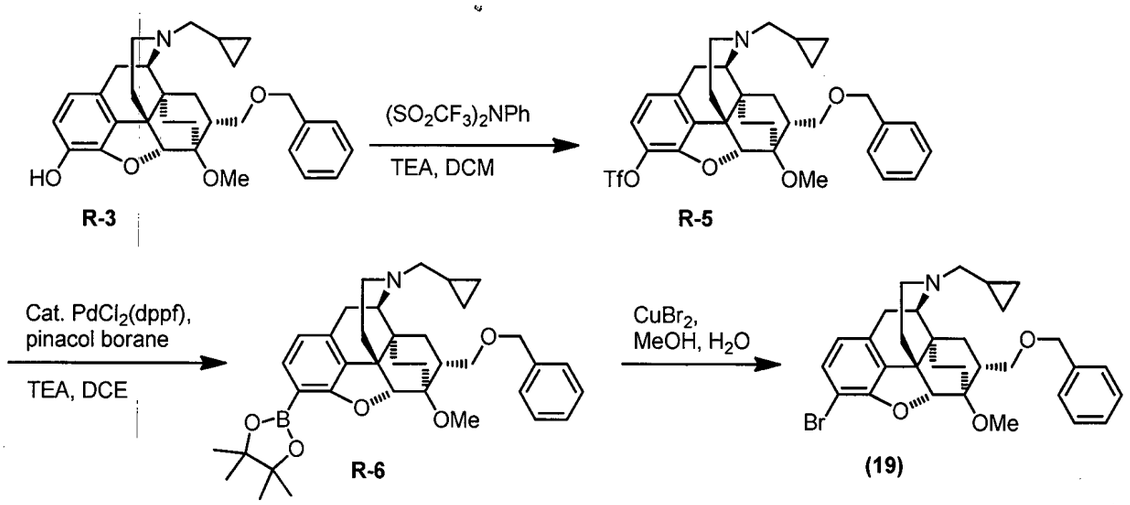
LC/MS, *m/z* = 516 $[M + H]^+$ (Calculado: 515).

Se preparó de manera similar **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro-[3,2-*e*]isoquinolina-9-Carboxamida (Compuesto 76)** del **compuesto 69** en vez del **compuesto 20**. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM0-10%) seguido por la formación de la sal HCl proporcionó la **sal HCl** del **compuesto 76** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,69 (br. s, 1H), 7,68 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 6,99 (bs, 1H), 6,85 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,94 (d, J = 6,33 Hz, 1H), 3,3-3,8 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,76 - 3,10 (m, 4H), 2,25 - 2,36 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,20-1,52 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H), 0,34-0,74 (m,5H).
LC/MS, *m/z* = 515 $[M + H]^+$ (Calculado: 514).

## EJEMPLO 4

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-9-bromo-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 19)**




Se agregó *N*-Fenil-bis(trifluorometanesulfonimida) (1,94 g, 5,1 mmol) a un solución a 0 °C de **R-3** (1,8 g, 3,7 mmol) y TEA (0,747 mL, 5,1 mmol) en DCM (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 10 hr. La mezcla se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar **R-5**. Rendimiento: 2,2 g (100%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,26 - 7,50 (m, 5H); 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,48 - 4,60 (m, 3H); 3,66 - 3,81 (m, 1H); 3,47 - 3,59 (m, 1H); 3,37 (s, 3H); 2,88 - 3,13 (m, 3H); 2,52 - 2,77 (m, 1H); 2,16 - 2,38 (m, 7H); 2,06 - 2,15 (m, 3H); 1,61 - 1,71 (m, 2H); 1,40 -

1,55 (m, 7H); 1,03 - 1,20 (m, 2H); 0,72 - 0,86 (m, 2H); 0,59 - 0,72 (m, 2H); 0,43 - 0,54 (m, 5H); 0,06 - 0,17 (m, 2H).

Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de una mezcla de **R-5** (0,17 g, 0,28 mmol), pinacolborano (0,06 mL, 0,39 mmol) y TEA (0,06 mL, 0,42 mmol) en DCE (4 mL) por 5 min. Se agregó cloruro de paladio (dppf) (Aldrich Chemical Co.) (0,02 g, 0,03 mmol) y la mezcla fue calentada a 80 °C por 8hr. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, desactivada con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$), filtró y concentró. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-50% EtOAc/hexanos) para proporcionar **R-6**. Rendimiento: 0,14 g (81%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,45 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H); 7,38-7,21 (m, 5H); 6,60 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H); 4,53 (dd, $J$ = 17,8, 12,1 Hz, 2H); 4,48 (s, 1H); 3,76 (dd, $J$ = 8,8, 3,8 Hz, 1H); 3,53 (dd, $J$ = 8,8, 8,8 Hz, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,03-2,90 (m, 3H); 2,63 (m, 1H); 2,36-2,15 (m, 4H); 2,08 (m, 1H); 1,68-1,20 (m, 5H); 1,34 (s, 6H); 1,28 (s, 6H); 1,06 (m, 1H); 0,79 (m, 1H); 0,64 (m, 1H); 0,52-0,44 (m, 2H); 1,04-0,06 (m, 2H).

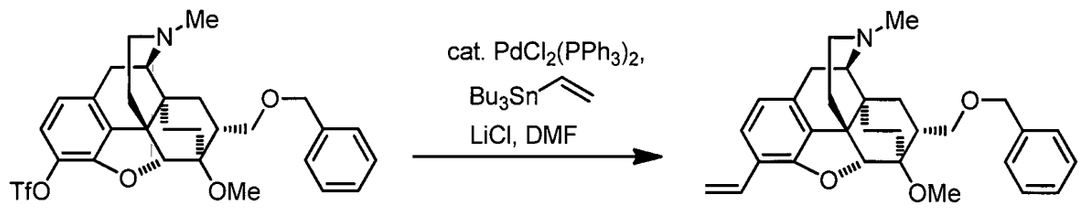
Se agregó bromuro de cobre (II) anhidro (0,13 g, 0,55 mmol) a una solución de **R-6** (0,11 g, 0,18 mmol) en MeOH:agua (1:1, 4 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C por 10 hr. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se trató con una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (1 mL) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó ($Na_2SO_4$), filtró y concentró. El residuo fue tratado con DCM y se filtró. El filtrado se concentró. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar el **Compuesto 19** como la base libre. Rendimiento: 80 mg (80%). Una parte de la base libre (14 mg) fue luego convertida a su sal de HCl al tratar una solución de DCM del producto con HCl 1M en éter para proporcionar el **Compuesto 19 sal de HCl** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,56 (bs, 1H); 7,43-7,25 (m, 6H); 6,70 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,52 (m, 2H); 3,93 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,21 (m, 1H); 3,10-2,68 (m, 4H); 2,27 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,57 (m, 1H); 1,45 (m, 1H); 1,38-1,22 (m, 2H); 1,16-1,04 (m, 2H); 0,88 (m, 1H); 0,74-0,54 (m, 2H); 0,52-0,32 (m, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 550, 552 $[M + H]^+$ (Calculado: 550, 552).

## EJEMPLO 5

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-9-vinil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 3)**




**R-2** **(3)**

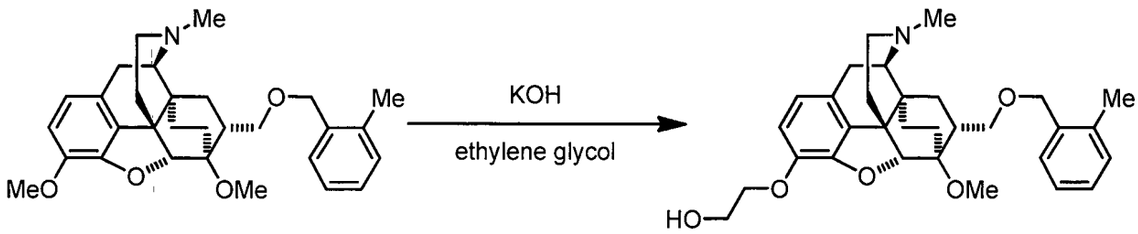
Se burbujeó gas nitrógeno a través de una mezcla de **R-2** (0,17 g, 0,3 mmol), tributilviniltina (0,18 µL, 0,6 mmol), y cloruro de litio (0,04 g, 0,3 mmol) en DMF (5 mL) por 5 min. Se agregó cloruro de Bis-trifenilfosfina paladio (II) (0,04 g, 0,03 mmol) y la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 10 hr. La mezcla fue calentada adicionalmente a 80 °C por otras 24 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y concentró. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el **Compuesto 3** como la base libre como una goma amarilla clara. El **Compuesto 3** fue convertido luego a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter. La purificación mediante cromatografía en columna de fase reversa (MeOH/agua con 0,1% de TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 3 de sal de TFA** como un sólido blanco. Rendimiento: 90 mg.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,61 (bs, 1H); 7,41-7,23 (m, 5H); 7,24 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 6,74 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 6,65 (dd, $J$ = 18,1, 11,8 Hz, 1H); 5,91 (m, 1H); 5,31 (m, 1H); 4,79 (s, 1H); 4,52 (dd, $J$ = 17,0, 12,1 Hz, 2H); 3,71 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,54-3,35 (m, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,16 (m, 1H); 2,91-2,80 (m, 5H); 2,42-2,14 (m, 2H); 1,88 (m, 1H); 1,57 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,30-1,06 (m, 3H); 0,60 (m, 1H).

LC/MS, $m/z$ = 458 $[M + H]^+$ (Calculado: 458,6).

## EJEMPLO 6

**2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-7-metoxi-3-metil-6-(((2-metilbencil)oxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol (Compuesto 1); y 2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol (Compuesto 25)**

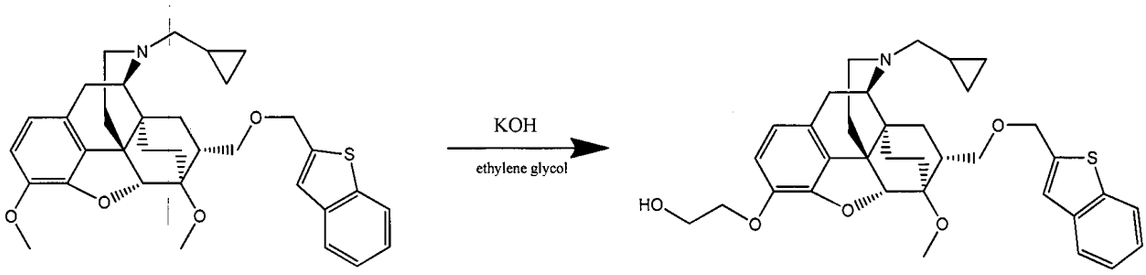



Se disolvió hidróxido de potasio (500 mg, 8,9 mmol) en etilenglicol (5 mL) a 70 °C. Se agregó **R-7** (523,2 mg, 1,1 mmol) y la suspensión resultante fue irradiada con microondas a 210 °C por 5 hr. La reacción enfriada fue desactivada mediante la adición de una solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con cloroformo. El extrajo orgánico se secó ($Na_2SO_4$), filtró y concentro. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el **Compuesto 1** como la base libre. El **Compuesto 1** fue luego convertido a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter. Rendimiento: 5,1 mg (1%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,70 (br s, 1H); 7,36-7,30 (d, 1H); 7,24-7,14 (m, 3H); 6,92-6,85 (d, 2H); 6,70-6,63 (d, 1H); 4,90-4,80 (m, 1H); 4,75-4,70 (m, 1H); 4,55-4,40 (m, 2H); 4,05-4,00 (m, 2H); 3,70-3,60 (m, 4H); 3,55-3,50 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,20-3,10 (m, 1H); 2,90-2,80 (m, 4H); 2,80-2,60 (m, 2H); 2,40-2,30 (m, 4H); 1,90-1,80 (m, 1H); 1,60-1,50 (m, 1H); 1,48-1,35 (m, 1H); 1,30-1,10 (m, 3H); 0,70-0,60 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 506 $[M + H]^+$ (Calculado: 506,6).

En una manera similar, se preparó **2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol (Compuesto 25)** al usar **R-8** en lugar de **R-7**. El **Compuesto 25** se obtuvo como la sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter.




R-8 (25)

Rendimiento: 6,2 mg (1%).

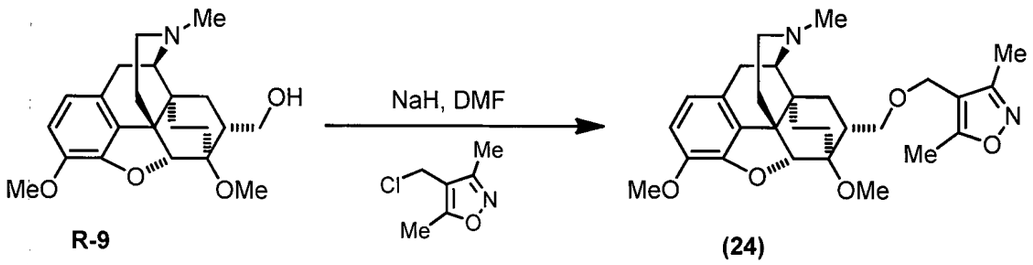
$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,62 (br s, 1H); 7,95-7,92 (d, 1H); 7,83-7,80 (d, 1H); 7,40-7,34 (m, 3H); 6,90-6,85 (d, 1H); 6,67-6,64 (d, 1H); 4,90-4,70 (m, 3H); 4,05-4,00 (m, 2H); 3,90-3,85 (m, 1H); 3,68-3,65 (m, 2H); 3,60-3,50 (m, 1H); 3,30-3,15 (m, 3H); 3,00-2,70 (m, 4H); 2,45-2,25 (m, 2H); 1,92-1,82 (m, 1H); 1,60-1,34 (m, 3H); 1,34-1,18 (m, 3H); 1,15-1,05 (m, 2H); 0,90-0,82 (m, 2H); 0,75-0,55 (m, 3H); 0,55-0,33 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 588 $[M + H]^+$ (Calculado: 588,6).

## EJEMPLO 7

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 24); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 26); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 55); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 33); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropil-metil)-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-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 34); 2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)acetamida (Compuesto 45); y 2-amino-3-fenil-**

**propanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 49).**




Se agregó NaH (60 % de suspensión en aceite mineral, 100 mg, 2,5 mmol) a una solución de **R-10** (186,0 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidro (10 mL). La mezcla resultante fue sometida a agitación a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó 4-Clorometil-3,5-dimetilisoxazol (145,6 mg, 1 mmol) (Aldrich) y la reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente por 12 hr. Se agregó agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y DCM (2 x 50 mL). Los extractos se lavaron con 20 mL de agua y solución salina. Luego de secarlo sobre $Na_2SO_4$, el solvente se evaporó. La purificación por cromatografía en columna de fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) para proporcionar el **Compuesto 24 como sal de TFA** como un sólido blanco. Rendimiento: 124,9 mg (42%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,65 (br s, 1H); 6,89-6,85 (d, 1H); 6,71-6,67 (d, 1H); 4,71 (br s, 1H); 4,40-4,25 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,70-3,65 (m, 1H); 3,57-3,50 (m, 1H); 3,45-3,35 (m, 1H); 3,24 (s, 3H); 3,20-3,11 (m, 1H); 2,90-2,70 (m, 5H); 2,65-2,52 (m, 1H); 2,40-2,10 (m, 9H); 1,90-1,75 (m, 1H); 1,50-1,28 (m, 2H); 1,22-1,05 (m, 2H); 0,65-0,55 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 481 $[M + H]^+$ (Calculado: 481,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 26)** al usar **R-10** (ver ejemplo 8) en lugar de **R-9**. La purificación mediante cromatografía en columna de fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 26 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,28 (br s, 1H); 6,89-6,85 (d, 1H); 6,70-6,65 (d, 1H); 4,80-4,73 (m, 1H); 4,37-4,25 (m, 2H); 3,90-3,84 (m, 1H); 3,80-3,72 (m, 3H); 3,60-3,50 (m, 1H); 3,48-3,15 (m, 7H); 2,95-2,55 (m, 4H); 2,40-2,15 (m, 7H); 2,14-2,05 (m, 1H); 1,93-1,80 (m, 1H); 1,50-1,00 (m, 5H); 0,72-0,50 (m, 3H); 0,50-0,35 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 520 $[M + H]^+$ (Calculado: 520,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 55)** a partir de **R-9** usando 5-clorometil-3-propilisoxazol en lugar de 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% de TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 55 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,66 (br s, 1H); 6,90-6,85 (d, 1H); 6,72-6,66 (d, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,72 (s, 1H); 4,65-4,54 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,75-3,58 (m, 2H); 3,55-3,30 (m, 4H); 3,24 (s, 3H); 3,21-3,13 (m, 1H); 2,92-2,70 (m, 5H); 2,65-2,50 (m, 2H); 2,40-2,10 (m, 1H); 1,90-1,80 (m, 1H); 1,70-1,55 (m, 2H); 1,52-1,28 (m, 1H); 1,25-1,05 (m, 2H); 0,93-0,87 (t, 3H); 0,65-0,58 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 494 $[M + H]^+$ (Calculado: 494,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 33)** a partir de **R-10** usando trietilenglicol monometil éter mesilato ($PEG_3OMs$) (WO 2005/058367, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 671.) en lugar de 4-Clorometil-3,5-dimetilisoxazol. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 33 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,43 (br s, 1H); 6,88 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 4,75 (s, 1H); 3,88 (d, J = 6,87 Hz, 1H); 3,88 (d, J = 6,87 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,48-3,60 (m, 11H); 3,34-3,42 (m, 4H); 3,26-3,2 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 2,64-3,02 (m,

4H); 2,18-2,36 (m, 2H); 1,84-1,93 (m, 1H); 1,51 (dd, $J_1$ = 13,74 Hz, $J_2$ = 4,95 Hz, 1H); 1,22-1,42 (m, 2H); 1,02-1,18 (m, 2H); 0,56-0,74 (m, 3H); 0,32-0,48 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 558 $[M + H]^+$ (Calculado: 558,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 34)** a partir de **R-10** usando pentaetilenglicol monometil éter mesilato ($PEG_5OMs$) (WO 2005/058367, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 671) en lugar de 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con0,1% de TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 34 sal de TFA** como un sólido blanco.
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,40 (br s, 1H); 6,90-6,85 (d, 1H); 6,70-6,65 (d, 1H); 4,75 (s, 1H); 3,90-3,86 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,62-3,48 (m, 21H); 3,46-3,35 (m, 4H); 3,32-3,27 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 3,24 (s, 2H); 3,03-2,60 (m, 4H); 2,40-2,17 (m, 2H); 1,93-1,84 (m, 1H); 1,55-1,45 (m, 1H); 1,45-1,20 (m, 2H); 1,20-1,00 (m, 2H); 0,74-0,55 (m, 3H); 0,48-0,33 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 645 $[M + H]^+$ (Calculado: 645,6).

**2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)acetamida (Compuesto 45)** se preparó a partir del ácido mencionado arriba empleando las técnicas familiares para aquellos con habilidad en el arte.
$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 6,96 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,06 (m, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,76 (dd, $J_1$ = 8,79 Hz, $J_2$ = 4,41 Hz, 1H); 3,61 (t, J = 8,79 Hz, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,29-3,35 (m, 3H); 2,96-3,14 (m, 3H); 2,56-2,67 (m, 1H); 2,42-2,54 (m, 1H); 2,24-2,36 (m, 1H); 2,02 (dd, $J_1$ = 15,12 Hz, $J_2$ = 2,76 HZ, 1H); 1,66 (dd, $J_1$ = 12,63 Hz, $J_2$ = 5,22 Hz, 1H); 1,18-1,54 (m, 3H); 0,96-1,08 (m, 1H); 0,62-0,84 (m, 3H); 0,3-0,44 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 470 $[M + H]^+$ (Calculado: 469).

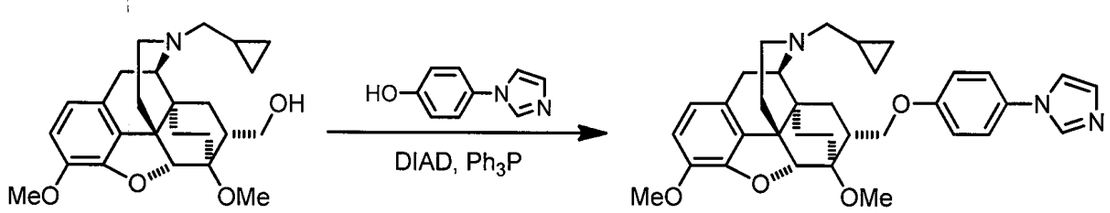
En una manera similar, se preparó **(*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil 2-amino-3-fenilpropanoato (Compuesto 49)** al usar **R-3** (Ref PT418) en lugar de **R-1** y al usar Boc-L-Phe-ONP en lugar de 4-Clorometil-3,5-dimetilisoxazol, seguido de la división

del grupo protector Boc. El **Compuesto 49** se obtuvo como la sal de TFA mediante cromatografía en columna ($C_18$) en fase reversa (0-90% acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA). $^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,69 (bs, 1H); 8,54 (bs, 3H); 7,28-7,38 (m, 3H); 7,22-7,24 (m, 2H); 6,89 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 4,72 (s, 1H); 4,34 (dd, $J_1$ = 10,74 Hz, $J_2$ = 4,11 Hz, 1H); 4,18-4,28 (m, 1H); 3,80-3,92 (m, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,30-3,45 (m, 2H); 3,18-3,28 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,94-3,18 (m, 3H); 2,75-2,92 (m, 2H); 2,58-2,74 (m, 1H); 2,28-2,40 (m, 1H); 2,13-2,28 (m, 1H); 1,82-1,94 (m, 1H); 1,0-1,36 (m, 5H); 0,55-0,78 (m, 3H); 0,35-0,5 (m, 2H).

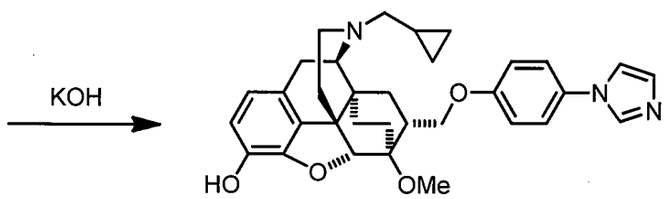
LC/MS, *m/z* = 559 $[M + H]^+$ (Calculado: 558).

## EJEMPLO 8

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 5); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 11); y (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 8)**




**R-10** **(5)**




**(11)**

Una mezcla de **R-10** (0,408 g, 1,0 mmol), 4-(imidazol-1-il)fenol (0,641 g, 4,0 mmol) y trifenilfosfina ($Ph_3P$) (1,05 g, 4,0 mmol) en THF (8 mL) se enfrió a 0 C. Se agregó diisopropil azodicarboxilato (DIAD) (0,808 g, 4,0 mmol) (Aldrich) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 hr. Se agregó agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos se lavaron con 20 mL con agua y solución salina. Después de secarlo sobre $Na_2SO_4$, el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (sílica gel, 10-80% EtOAc/hexanos) para proporcionar el **Compuesto 5** como la base libre. El **Compuesto 5** fue luego convertido a su sal de bis HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M HCl en éter. Rendimiento: 363 mg (58%).

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-*d6*): 9,62 (s, 1H); 9,34 (br s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,76-7,72 (d, 2H); 7,23-7,19 (d, 2H); 6,91-6,87 (d, 1H); 6,72-6,68 (d, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,16-4,13 (m, 2H); 3,94-3,91 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,70-3,40 (br m, 2H); 3,40-3,25 (m, 3H); 3,25-3,07 (m, 2H); 3,10-2,90 (m, 1H); 2,90-2,70 (m, 2H); 2,65-2,25 (m, 2H); 1,93-1,80 (m, 1H); 1,63-1,47 (m, 2H); 1,47-1,30 (m, 1H); 1,30-1,05 (m, 3H); 0,75-0,50 (m, 4H); 0,45-0,30 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 554 $[M + H]^+$ (Calculado: 554,6).

Se agregó el **Compuesto 5** (69,4 mg, 0,125 mmol) a una solución caliente de KOH (90 mg, exceso) en etilenglicol (2 mL) y se sometió a microondas a 210 °C por 8 hr. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue diluida con cloroformo y se lavo con una solución de $NH_4Cl$ saturada. Los orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$ y el solvente fue evaporado para proporcionar un residuo café. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el **Compuesto 11** como la base libre. La purificación adicional mediante cromatografía en fase reversa eluyendo con una gradiente de 0-100% MeOH/agua (Con 0,1% TFA) proporciono el **Compuesto 11 sal de bis TFA** como un sólido blanco. Rendimiento: 24 mg (25%).

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ: 9,43 (s, 1H); 9,28-9,38 (m, 1H); 8,43-8,60 (m, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,82 (s, 2H); 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 2H); 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,79 (s, 1H); 4,02-4,27 (m, 4H); 3,74-3,95 (m, 3H); 2,71-3,06 (m, 4H); 2,58-2,70 (m,

5H); 2,26-2,40 (m, 2H); 1,80-2,04 (m, 1H); 1,46-1,72 (m, 3H); 1,15-1,35 (m, 2H); 1,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 0,54-0,82 (m, 4H); 0,28-0,48 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 540 $[M + H]^+$ (Calculado: 540,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol** (**Compuesto 8)** al usar **R-9** en lugar de **R-10**. La purificación por cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 8 sal de bis TFA** como un sólido blanco.

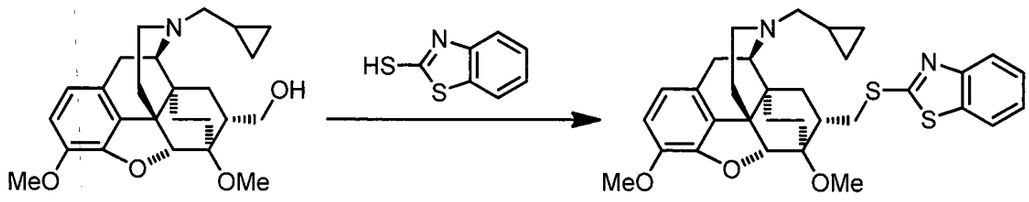
$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 9,32 (br s, 2H); 8,80-8,60 (m, 1H); 8,15-8,05 (m, 1H); 7,90-7,63 (m, 3H); 7,23-7,10 (m, 2H); 6,75-6,65 (m, 1H); 6,60-6,53 (m, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,17-4,00 (m, 3H); 3,85-3,10 (m, 5H); 3,00-2,70 (m, 7H); 2,70-2,15 (< @H); 1,95-1,85 (m, 1H); 1,70-1,50 (m, 2H); 1,40-1,15 (m, 2H); 0,70-0,50 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 500 $[M + H]^+$ (Calculado: 500,6).

## EJEMPLO 9

**(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 7); (4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 9); (4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline (Compuesto 14); (4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 27); (4R,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline (Compuesto 6); (4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 12); y (4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 13)**




**R-10** **(7)**

A una solución con agitación de **R-10** (60 mg, 0,147 mmol) en THF anhidro (5 mL) se agrego trifenilfosfina (42 mg, 0,162 mmol) seguido de 2-mercaptobenzotiazol (26,8 mg, 0,162 mmol) (Aldrich). La mezcla se enfrió en un baño de agua helada por 20 min y luego se agrego DIAD (32 µL, 0,162 mmol). La mezcla de reacción fue entibiada lentamente hasta temperatura ambiente luego se sometió a agitación por cuatro días. El solvente fue evaporado y el material crudo fue purificado mediante cromatografía flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el **Compuesto 7** como la base libre. El **Compuesto 7** fue luego convertido a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M HCl en éter. Rendimiento: 11,7 mg (13%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,54 (br. s., 1H); 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,42 - 7,55 (m, 1H); 7,29 - 7,41 (m, 1H); 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,82 (s, 1H); 3,81 - 3,97 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,14 - 3,31 (m, 4H); 2,79 - 3,07 (m, 4H); 2,12 - 2,31 (m, 1H); 1,82 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 1,28 - 1,64 (m, 5H); 0,98 - 1,28 (m, 1H); 0,55 - 0,78 (m, 2H); 0,28 - 0,53 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 561 $[M + H]^+$ (Calculado: 561,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 9) a** partir de **R-10** usando 4-metil-1,3,5-tiadiazol-2-tiol (Aldrich) en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante

cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporcionó el **Compuesto 9 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,34 (br s, 1H); 6,90-6,85 (m, 1H); 6,70-6,65 (m, 1H); 4,78 (s, 1H); 3,90-3,80 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,70-3,60 (m, 1H); 3,45-3,10 (m, 7H); 3,03-2,65 (m, 3H); 2,70 (s, 3H); 2,34-2,05 (m, 1H); 1,95-1,80 (m, 1H); 1,55-1,25 (m, 3H); 1,25-0,97 (m, 3H); 0,74-0,53 (m, 3H); 0,48-0,30 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 526 $[M + H]^+$ (Calculado: 526,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 14)** a partir de **R-10** usando 1,3,4-tiadiazol-2-tiol (Aldrich) en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 14 de sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,34 (br s, 1H); 6,91-6,86 )d, 1H); 6,72-6,67 (d, 1H); 4,80 (s, 1H); 3,88-3,85 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,79-3,70 (m, 1H); 3,40-3,15 (m, 8H); 3,05-2,75 (m, 5H); 2,28-2,15 (m,1H); 1,91-1,82 (m, 1H); 1,54-1,42 (m, 2H); 1,20-1,05 (m, 2H); 0,70-0,60 (m, 3H); 0,45-0,35 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 512 $[M + H]^+$ (Calculado: 512,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 27)** a partir de **R-10** usando 2-mercaptobenzoxazol (Aldrich) en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. El **Compuesto 27** se obtuvo como la sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,75 (br s, 1H); 7,70-7,65 (m, 2H); 7,38-7,30 (m, 2H); 6,92-6,85 (d, 1H); 6,71-6,65 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 3,90-3,70 (m, 5H); 3,42 (s, 3H); 3,40-3,10 (m, 5H);

3,10-2,70 (m, 4H); 2,35-2,15 (m, 1H); 1,90-1,75 (m, 1H); 1,56-1,30 (m, 3H); 1,25-1,00 (m, 2H); 0,74-0,25 (m, 5H).

LC/MS, *m/z* = 545 $[M + H]^+$ (Calculado: 545,6).

En una manera similar, se preparó **(4R,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 6)** a partir de **R-9** usando 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 6 de sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,57 (br s, 1H); 8,05-8,01 (m, 1H); 7,87-7,83 (m, 1H); 7,52-7,37 (m, 2H); 6,91-6,85 (d, 1H); 6,72-6,68 (d, 1H); 4,79 (s, 1H); 3,87-3,65 (m, 5H); 3,50-3,20 (m, 5H); 3,20-3,00 (m, 1H); 2,95-2,60 (m, 6H); 2,40-2,05 (m, 2H); 1,80-1,70 (m, 1H); 1,55-1,00 (m, 5H).

LC/MS, *m/z* = 521 $[M + H]^+$ (Calculado: 521,6).

En un manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 12)** a partir de **R-9** usando 4-metil-1,3,5-tiadiazol-2-tiol en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 12 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,69 (br s, 1H); 6,90-6,85 (d, 1H); 6,71-6,67 (d, 1H); 4,75 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,70-3,58 (m, 2H); 3,42-3,37 (m, 1H); 3,36-3,26 (m, 4H); 3,25-3,07 (m, 2H); 2,95-2,73 (m, 5H); 2,73-2,65 (m, 4H); 2,27-2,05 (m, 1H); 1,90-1,75 (m, 1H); 1,53-1,35 (m, 2H); 1,35-1,05 (m, 2H); 0,70-0,50 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 486 $[M + H]^+$ (Calculado: 486,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-**

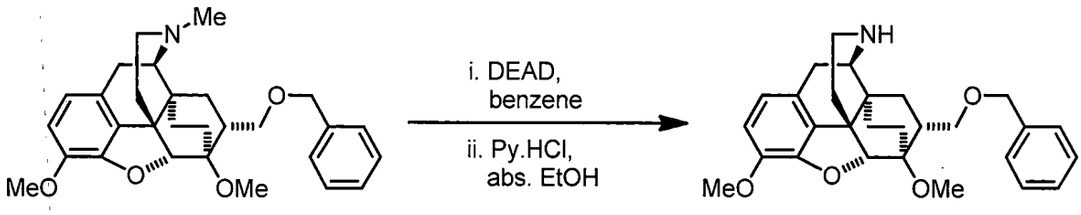
**metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 13)** a partir de **R-9** usando 1,3,4-tiadiazol-2-tiol en lugar de 2-mercaptobenzotiazol. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporciono el **Compuesto 13 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,81 (br s, 1H); 6,90-6,87 (d, 1H); 6,81-6,68 (d, 1H); 4,77 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,73-3,65 (m, 2H); 3,40-3,20 (m, 6H); 3,15-3,05 (m 1H); 2,93-2,65 (m, 7H); 2,27-2,05 (m, 1H); 1,85-1,75 (m, 1H); 1,53-1,35 (m, 2H); 1,35-1,05 (m, 2H); 0,66-0,55 (m, 1H).

LC/MS, $m/z$ = 472 $[M + H]^+$ (Calculado: 472,6).

## EJEMPLO 10

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 18)**




**R-11** **(18)**

Una mezcla de **R-11** (1,0 g, 2,2 mmol) y DEAD (0,6 mL, 3,5 mmol) en benceno (10 mL) fue calentada a aproximadamente 60 C por 10 hr. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y fue concentrada. El residuo se disolvió en EtOH absoluto (10 mL). Se agregó clorhidrato de iridinio (1,1 g, 9,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 10 hr. La mezcla se concentró, diluyó con cloroformo y se lavó con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 10%. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$), filtró y concentró. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para obtener el **Compuesto 18** como la base libre. El **Compuesto 18** fue luego convertido a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter. La purificación mediante cromatografia en fase reversa eluyendo con una gradiente de 0-

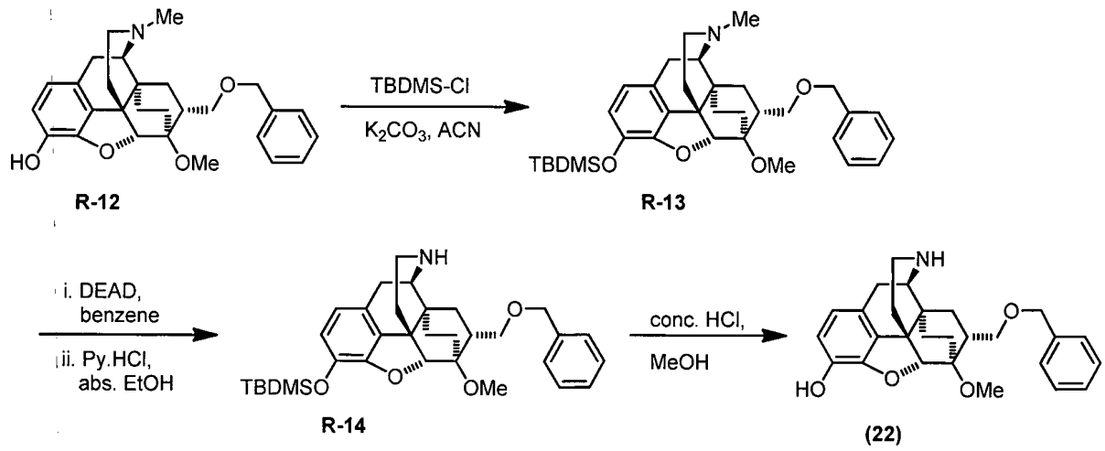
100% MeOH/agua (Con 0,1% TFA) proporcionó el **Compuesto 18 sal de TFA** como un sólido blanco. Rendimiento: 0,13 g (11%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,98 (m, 1H); 8,05 (m, 1H); 7,42-7,25 (m, 5H); 6,86 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 6,70 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 4,69 (s, 1H); 4,50 (dd, $J$ = 15,4, 11,8 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,70 (m, 1H); 3,61 (dd, $J$ = 8,8, 3,6 Hz, 1H); 3,48 (dd, $J$ = 9,1, 9,0 Hz, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,11 (m, 1H); 2,98 (m, 2H); 2,86 (m, 1H); 2,58 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 1,19 (m, 1H); 1,51 (dd, $J$ = 13,5, 5,8 Hz, 1H); 1,37 (m, 1H); 1,18 (m, 2H); 0,53 (m, 1H).

LC/MS, $m/z$ = 448 $[M + H]^+$ (Calculado: 448,6).

## EJEMPLO 11

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol (Compuesto 22)**




Se agregó carbonato de potasio (0,6 g, 4,5 mmol) a una solución de **R-12** (0,7 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Luego de 30 min, se agregó TBDMS-Cl (500 mg, 3,3 mmol) y la mezcla resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 10 hr. Luego, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo en DCM y se filtro. El filtrado se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografia en columna flash (sílica gel, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar **R-13** como una goma incolora. Rendimiento: 0,80 g (94%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,38-7,23 (m, 5H); 6,62 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 6,48 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 4,52 (dd, $J$ = 15,4, 11,8 Hz, 2H); 4,44 (s, 1H); 3,73 (dd, $J$ = 9,1, 4,4 Hz, 1H); 3,51 (dd, $J$ = 9,1, 8,8 Hz, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,08 (d, $J$ = 18,4 Hz, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,66 (d, $J$ = 6,3 Hz, 1H); 2,43 (dd, $J$ = 11,3, 5,2 Hz, 1H); 2,38-2,14 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,24-1,96 (m, 2H); 1,63 (m, 1H); 1,43 (m, 3H); 1,07 (m, 1H); 0,96 (s, 9H); 0,72 (m, 1H); 0,19 (s, 1H); 0,17 (s, 1H).

Una mezcla de **R-13** (0,8 g, 1,4 mmol) y DEAD (0,4 mL, 2,3 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calentó a 65 C por 4 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó clorhidrato de piridinio (0,2 g, 2,0 mmol). La mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 3 días. El sólido precipitado fue lavado con filtrado con acetonitrilo y hexanos para obtener **R-14** como un sólido blanco. Rendimiento: 0,5 g (61%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 7,41-7,24 (m, 5H); 6,69 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 6,62 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 4,66 (s, 1H); 4,50 (m, 2H); 3,71-3,56 (m, 2H); 3,48 (dd, $J$ = 8,8, 8,3 Hz, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,14-3,02 (m, 2H); 2,98-2,70 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,56-1,34 (m, 2H); 1,20 (m, 2H); 0,94 (s, 9H); 0,54 (m, 1H); 0,15 (s, 6H).

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 mL) a una solución de **R-14** (0,5 g, 0,9 mmol) en MeOH (20 mL). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 2 hr. La mezcla se concentró y el sólido residual se trituró con éter para obtener el **Compuesto 22 sal de HCl** como un sólido blanco. Rendimiento: 0,40 g (100%).

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,55 (bs, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,27 (bs, 1H); 7,41-7,24 (m, 5H); 6,66 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 6,54 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 4,63 (s, 1H); 4,51 (m, 2H); 3,68-3,56 (m, 2H); 3,47 (dd, $J$ = 9,1, 8,8 Hz, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,14-2,98 (m, 2H); 2,94-2,71 (m, 2H); 2,61 (m, 1H); 2,34 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,50 (dd, $J$ = 12,3, 5,5 Hz, 1H); 1,36 (m, 1H); 1,17 (m, 2H); 0,54 (m, 1H).

LC/MS, $m/z$ = 434 $[M + H]^+$ (Calculado: 434,5).

**Abreviaturas usadas:**

TBDMS-Cl cloruro de tert-Butildimetilsilil

DCE 1,2-Dicloroetano

DCM Diclorometano

DEAD Dietil azodicarboxilato

DIAD Diisopropil azodicarboxilato

DMSO Dimetil sulfóxido

EtOH Etanol

EtOAc Etil acetato

MeOH Metanol

TEA Trietil amina

## EJEMPLO 12

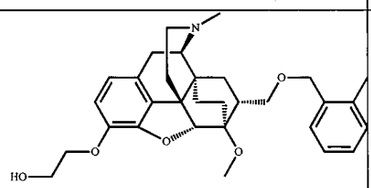
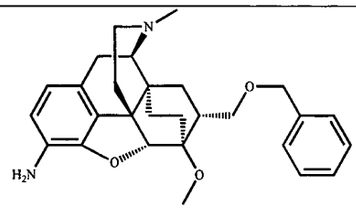
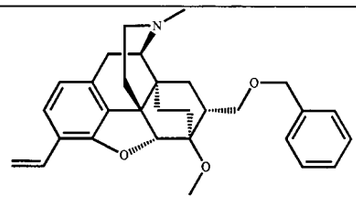
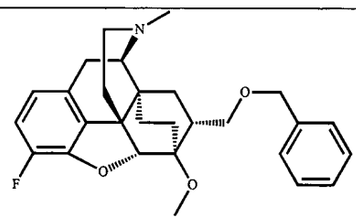
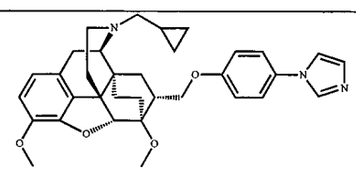
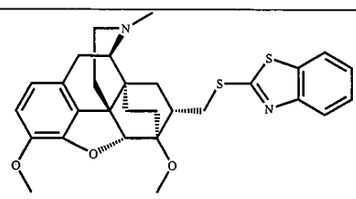
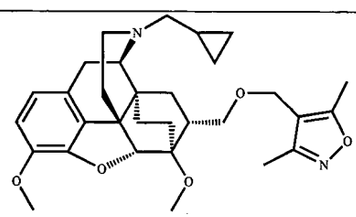
Las siguientes Tablas proporcionan los resultados sobre la eficacia de unión y respuesta de la actividad de los Compuestos de la Invención ejemplificados en los receptores opioides ORL1, μ-, δ- y κ.

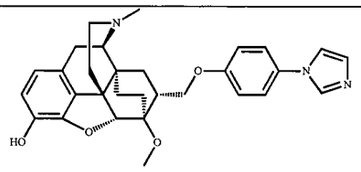
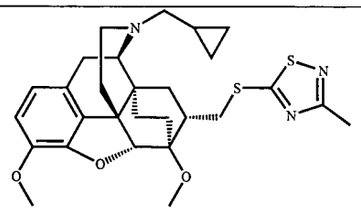
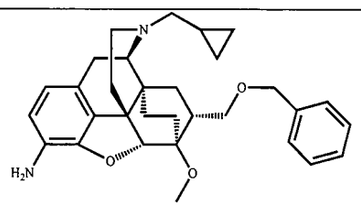
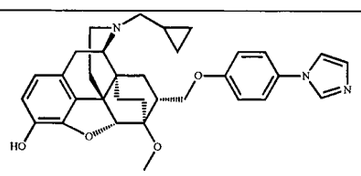
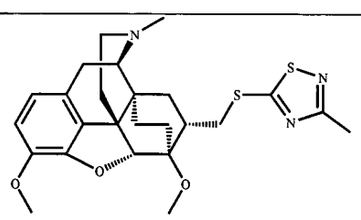
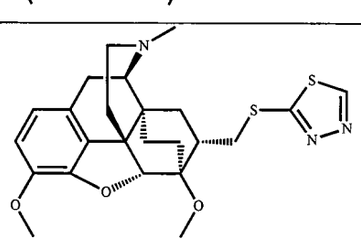
En la TABLA 1, la afinidad de unión de ciertos Compuestos de la Invención para los receptores opioides ORL-1, μ-, δ- y κ fue determinada según se describe anteriormente.

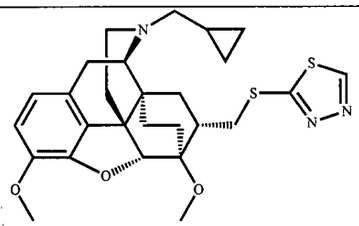
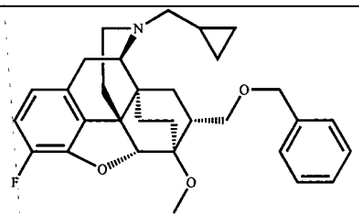
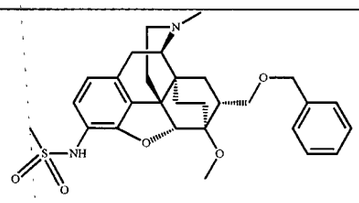
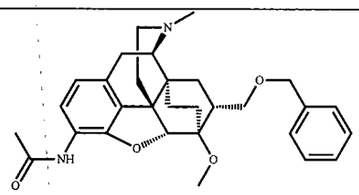
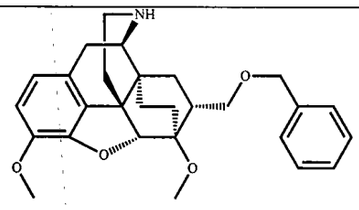
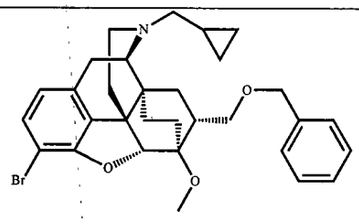
En la TABLA 2, la respuesta de la actividad de ciertos Compuestos de la Invención para los receptores opioides ORL-1, μ-, δ- y κ fue determinada según se describe anteriormente para los ensayos funcionales.

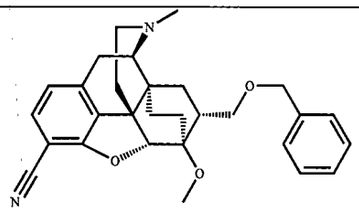
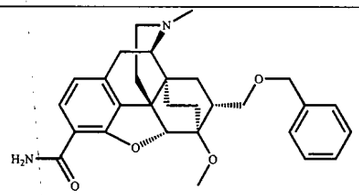
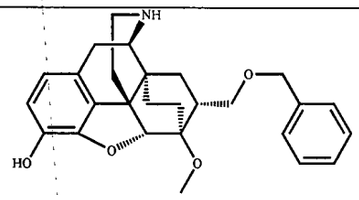
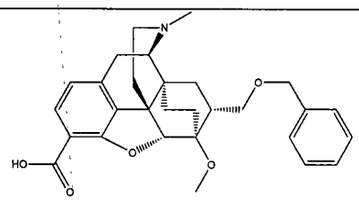
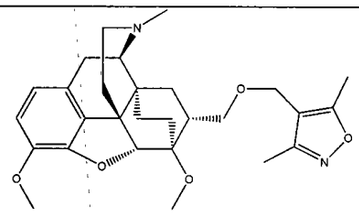
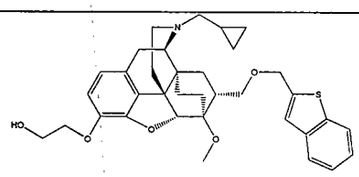
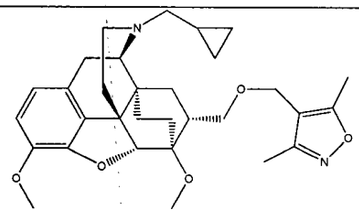
**TABLA 1: Afinidad de Unión de los Compuestos Análogos de Buprenorfina**

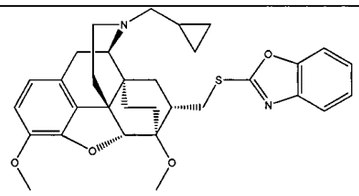
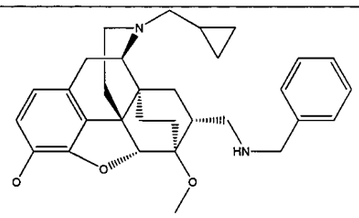
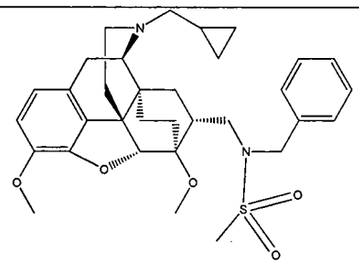
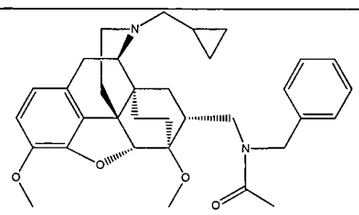
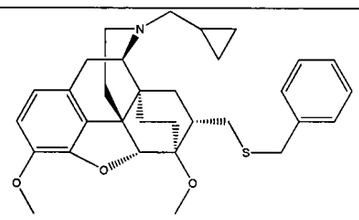
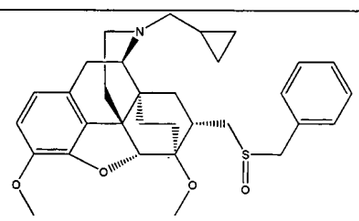
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |

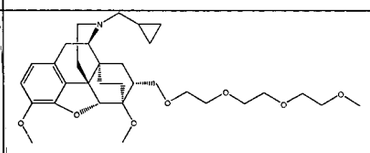
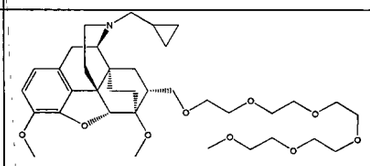
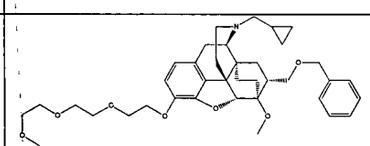
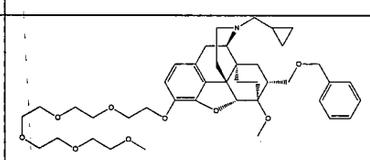
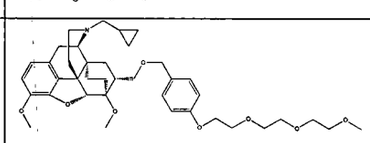
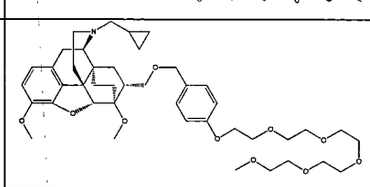
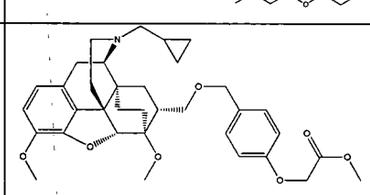
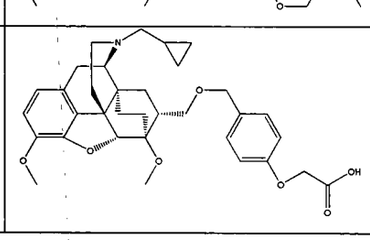
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| 1 |  | 332,93 ± 36,79 | 4,16 ± 0,81 | 0,46 ± 0,01 | 32,24 ± 7,3 |
| 2 |  | 1322,41 ± 96,73 | 2,05 ± 0,03 | 0,28 ± 0,02 | 410,59 ± 95,75 |
| 3 |  | 2073,02 ± 890,79 | 16,36 ± 2,64 | 0,23 ± 0,02 | 174,45 ± 9,4 |
| 4 |  | 286,22 ± 91,35 | 4,41 ± 0,63 | 0,19 ± 0,04 | 92,5 ± 16,76 |
| 5 |  | Inactivo | 15,83 ± 2,32 | 31,23 ± 3,59 | 211,03 ± 30,10 |
| 6 |  | Parcial | 148,85 ± 52,05 | 45,49 ± 5,02 | 317,88 ± 15,61 |
| 7 |  | Inactivo | 47,98 ± 10,62 | 8,03 ± 1,41 | 468,09 ± 58,22 |

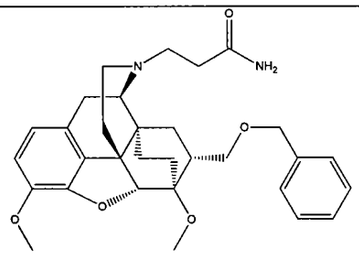
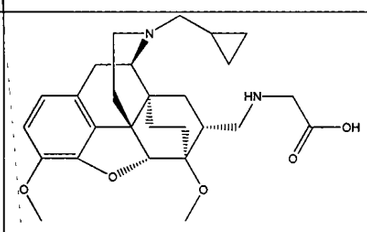
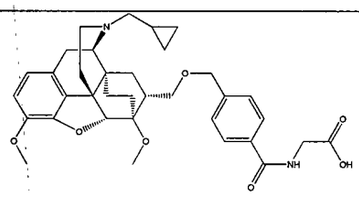
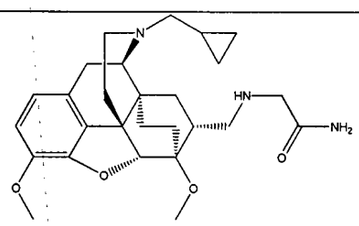
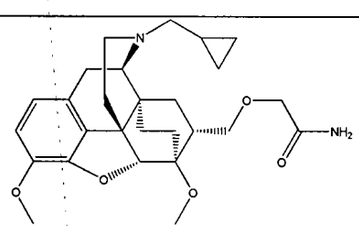
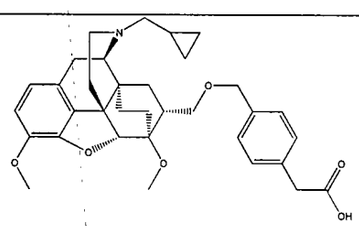
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| 8 |  | Inactivo | 36,46 ± 11,38 | 4,18 ± 0,70 | 43,05 ± 9,85 |
| 9 |  | Inactivo | 116,06 ± 5,47 | 15,02 ± 2,27 | 617,83 ± 81,24 |
| 10 |  | 859,27 ± 78,98 | 1,52 ± 0,17 | 0,09 ± 0,01 | 15,01 ± 0,47 |
| 11 |  | Inactivo | 0,93 ± 0,00 | 0,09 ± 0,02 | 2,38 ± 0,42 |
| 12 |  | Inactivo | 1544,07 ± 238,75 | 399,88 ± 17,5 | 9898,12 ± 1820,94 |
| 13 |  | Inactivo | 3386,17 ± 595,18 | 461,98 ± 86,78 | Inactivo |

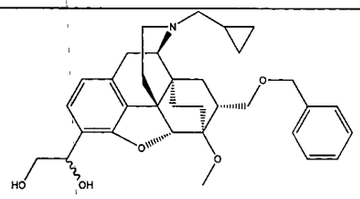
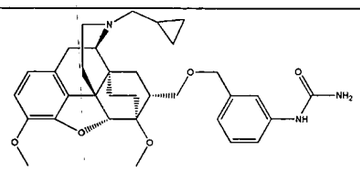
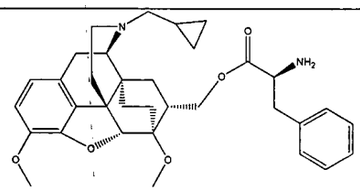
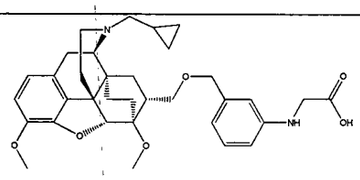
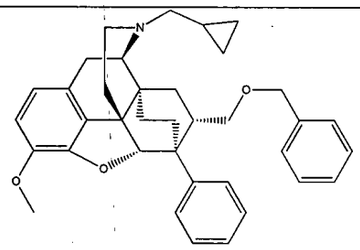
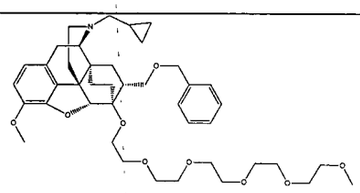
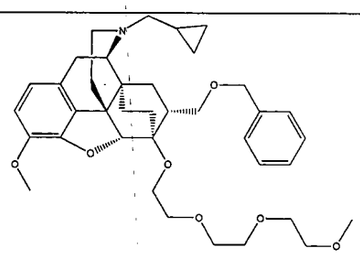
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| 14 |  | Inactivo | 188,28 ± 39,00 | 2,43 ± 0,81 | 1732,46 ± 489,77 |
| 15 |  | 330,88 ± 21,18 | 17,42 ± 2,40 | 0,02 ± 0,01 | 194,89 ± 26,97 |
| 16 |  | 1551,13 ± 140,40 | 20,74 ± 2,53 | 0,53 ± 0,09 | 743,43 ± 31,63 |
| 17 |  | 187,98 ± 7,09 | 132,97 ± 24,14 | 15,18 ± 2,66 | 4096,83 ± 946,16 |
| 18 |  | 883,98 ± 88,45 | 20,7 ± 2,79 | 0,08 ± 0,01 | 341,52 ± 115,24 |
| 19 |  | Inactivo | 49,26 ± 4,90 | 0,24 ± 0,05 | nt |

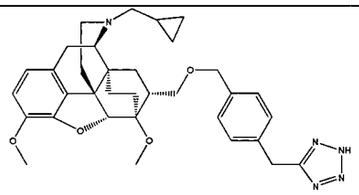
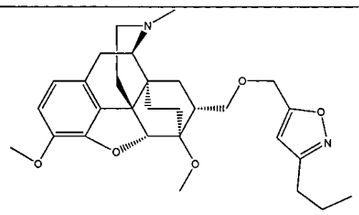
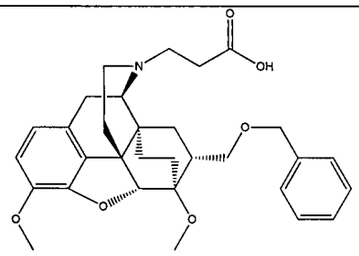
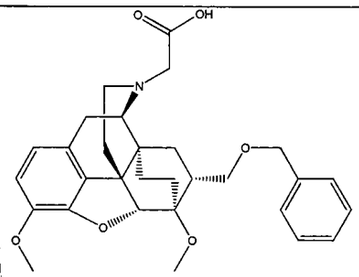
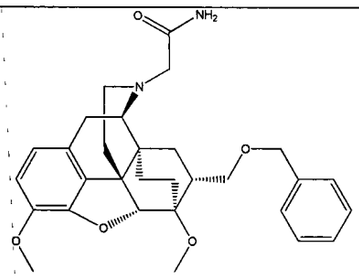
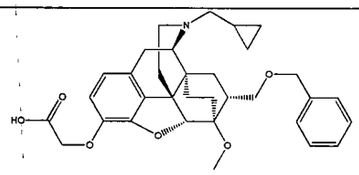
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| **20** |  | Inactivo | 146,95 ± 2,68 | 1,76 ± 0,20 | 3710,17 ± 249,24 |
| **21** |  | 8617,21 ± 515,91 | 17,25 ± 1,92 | 0,15 ± 0,01 | 184,83 ± 35,54 |
| **22** |  | 145,03 ± 21,46 | 1,33 ± 0,42 | 0,08 ± 0,01 | 13,81 ± 0,85 |
| **23** |  | Inactivo | 54,23 ± 13,87 | 5,49 ± 0,54 | 13416,50 ± 3490,14 |
| **24** |  | Parcial | 304,17 ± 122,63 | 5,74 ± 1,77 | 667,33 ± 116,97 |
| **25** |  | 9736,84 ± 1210,04 | 6,29 ± 1,44 | 2,51 ± 0,24 | 277,58 ± 67,56 |
| **26** |  | 6400,69 ± 350,21 | 92,69 ± 15,97 | 0,15 ± 0,01 | 180,40 ± 26,03 |

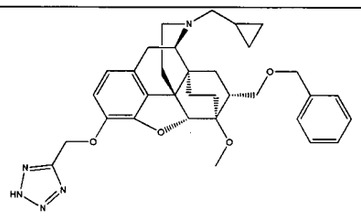
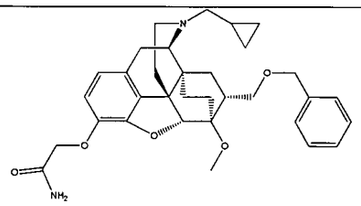
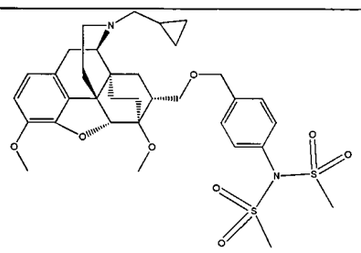
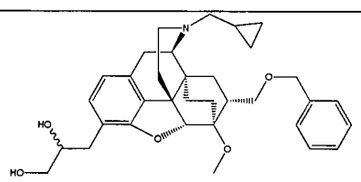
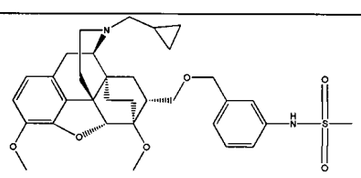
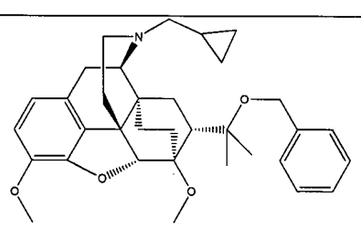
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| 27 |  | Inactivo | 37,54 ± 12,13 | 6,69 ± 1,01 | 2425,67 ± 725,45 |
| 28 |  | 147,00 ± 22,93 | 9,01 ± 0,71 | 0,04 ± 0,00 | 493,55 ± 26,39 |
| 29 |  | 3541,32 ± 415,52 | 19,39 ± 5,48 | 0,43 ± 0,02 | 729,10 ± 196,12 |
| 30 |  | 3091,75 ± 466,41 | 11,79 ± 1,67 | 0,14 ± 0,01 | 387,09 ± 33,89 |
| 31 |  | 1531,57 ± 206,33 | 4,69 ± 1,14 | 0,14 ± 0,01 | 81,93 ± 9,09 |
| 32 |  | 6017,95 ± 1738,31 | 14,02 ± 4,11 | 0,43 ± 0,17 | 380,74 ± 138,56 |

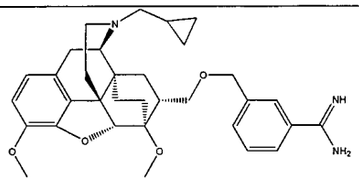
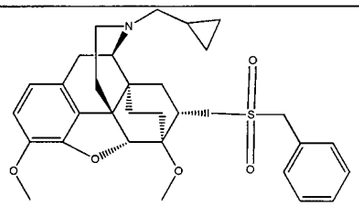
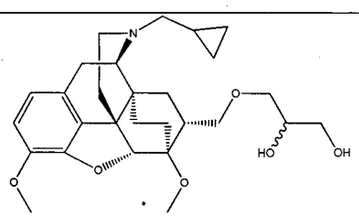
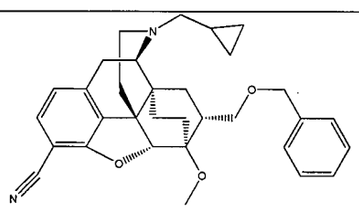
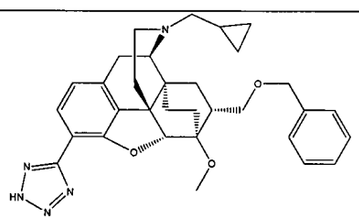
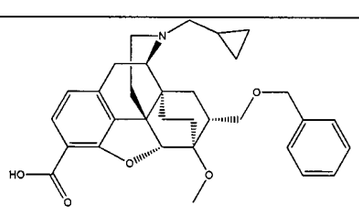
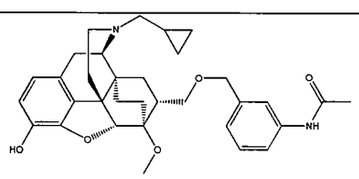
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| 33 |  | Inactivo | 51,10 ± 6,80 | 37,04 ± 4,91 | 3024,75 ± 277,91 |
| 34 |  | Inactivo | 215,94 ± 19,83 | 47,06 ± 9,69 | 5530,06 ± 1624,98 |
| 35 |  | 2796,30 ± 259,35 | 6,72 ± 0,69 | 2,55 ± 0,46 | 25,38 ± 6,46 |
| 36 |  | Inactivo | 26,92 ± 0,42 | 10,13 ± 1,27 | 269,62 ± 65,40 |
| 37 |  | Inactivo | 87,86 ± 14,90 | 47,27 ± 5,01 | 1983,26 ± 485,04 |
| 38 |  | Inactivo | 135,49 ± 31,14 | 42,46 ± 5,89 | 1004,92 ± 218,82 |
| 39 |  | Inactivo | 19,04 ± 0,72 | 12,07 ± 2,21 | 739,45 ± 129,07 |
| 40 |  | Inactivo | 544,71 ± 146,62 | 31,61 ± 13,75 | 355,13 ± 5,50 |

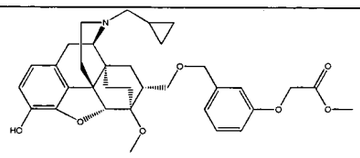
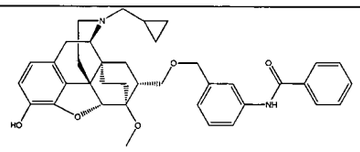
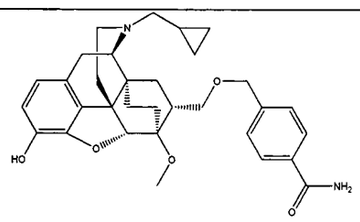
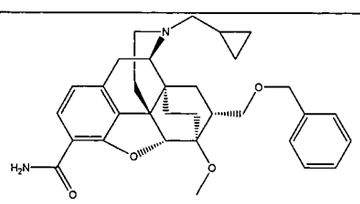
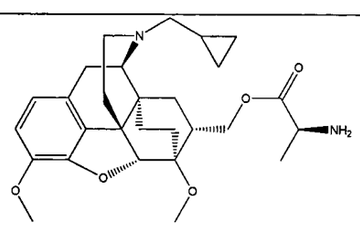
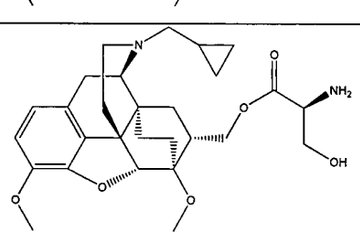
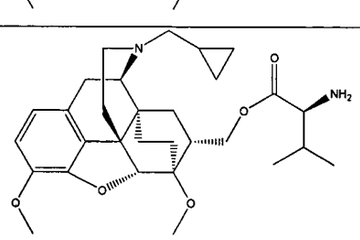
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| **41** |  | Inactivo | 383,41 ± 49,61 | 1,71 ± 0,07 | 1479,53 ± 266,72 |
| **42** |  | Inactivo | 349,03 ± 151,10 | 51,45 ± 4,60 | Inactivo |
| **43** |  | nt | 308,21 ± 15,02 | 434,84 ± 69,31 | nt |
| **44** |  | nt | 55,53 ± 2,68 | 15,81 ± 1,96 | nt |
| **45** |  | nt | 210,34 ± 27,32 | 20,48 ± 1,66 | nt |
| **46** |  | nt | 1005,26 ± 151,08 | 516,58 ± 182,56 | nt |

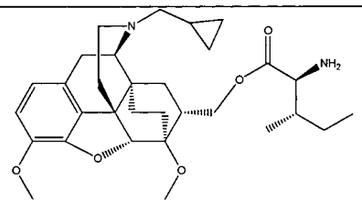
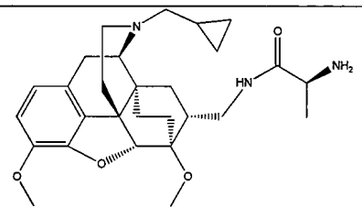
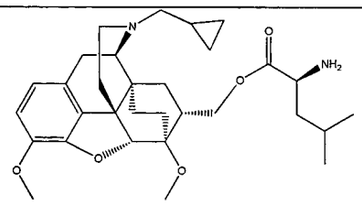
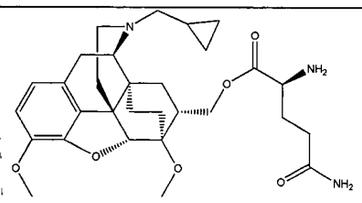
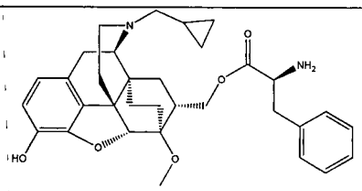
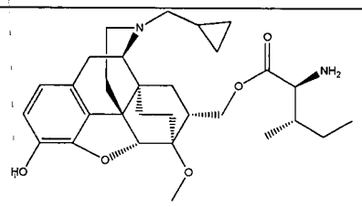
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| **47** |  | nt | 154,50 ± 16,11 | 2,76 ± 0,37 | nt |
| **48** |  | nt | 29,33 ± 5,35 | 1,37 ± 0,02 | 63,02 ± 8,10 |
| **49** |  | nt | 14,29 ± 2,47 | 4,39 ± 0,48 | 138,07 ± 45,17 |
| **50** |  | nt | 83,27 ± 14,24 | 9,80 ± 1,42 | 118,99 ± 45,50 |
| **51** |  | nt | 13,09 ± 1,83 | 1,07 ± 0,08 | nt |
| **52** |  | nt | 14,98 ± 1,07 | nt | nt |
| **53** |  | nt | 7,79 ± 1,29 | nt | nt |

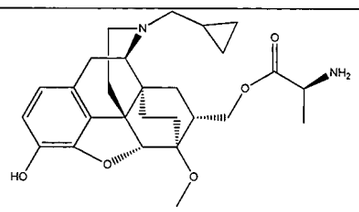
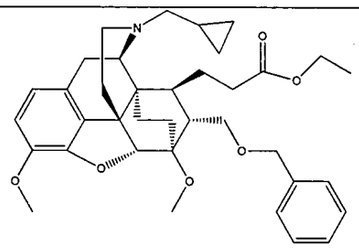
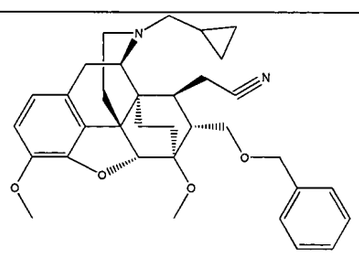
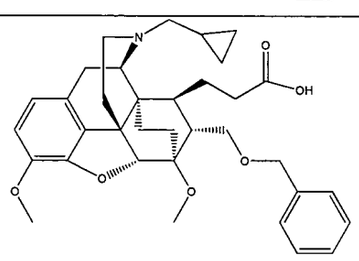
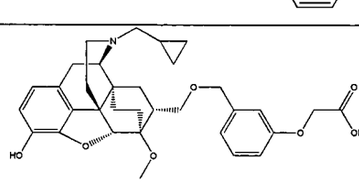
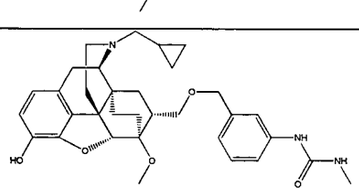
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| 54 |  | nt | 1774,64 ± 535,22 | 180,85 ± 20,10 | nt |
| 55 |  | Inactivo | 32,04 ± 7,58 | 16,18 ± 3,65 | 3615,75 ± 1494,62 |
| 56 |  | Inactivo | 849,99 ± 130,11 | 64,53 ± 7,29 | 16981,98 |
| 57 |  | Inactivo | 312,15 ± 34,05 | 29,43 ± 5,14 | Inactivo |
| 58 |  | Inactivo | 176,92 ± 30,28 | 16,03 ± 6,12 | 10616,52 ± 3996,62 |
| 59 |  | Inactivo | 163,53 ± 25,64 | 19,80 ± 4,31 | 1054,82 ± 363,18 |

| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| 60 |  | Inactivo | 20,39 ± 5,04 | 32,67 ± 13,34 | 469,90 ± 109,83 |
| 61 |  | 7124,13 ± 766,34 | 8,69 ± 1,64 | 0,29 ± 0,04 | 165,88 ± 5,14 |
| 62 |  | nt | nt | 20,61 ± 2,56 | nt |
| 63 |  | nt | 261,23 ± 70,65 | 10,06 ± 1,85 | nt |
| 64 |  | nt | nt | 0,70 ± 0,06 | nt |
| 65 |  | nt | 1,76 ± 0,41 | 0,93 ± 0,18 | nt |

| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| **66** |  | nt | 35,79 ± 10,82 | 2,86 ± 0,59 | nt |
| **67** |  | nt | 7,29 ± 0,58 | 1,39 ± 0,12 | nt |
| **68** |  | nt | 341,38 ± 19,58 | 1,57 ± 0,36 | 3254,47 ± 674,61 |
| **69** |  | nt | 82,53 ± 10,46 | 0,07 ± 0,01 | nt |
| **70** |  | nt | 338,89 ± 64,00 | 5,02 ± 0,77 | nt |
| **71** |  | nt | 1102,05 ± 207,71 | 1,58 ± 0,40 | 3001,22 ± 732,29 |
| **72** |  | nt | nt | 0,05 ± 0,00 | nt |

| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| 73 |  | nt | nt | 0,20 ± 0,04 | nt |
| 74 |  | nt | 1,17 ± 0,27 | 0,15 ± 0,02 | nt |
| 75 |  | nt | nt | ,014 ± 0,04 | nt |
| 76 |  | nt | 0,34 ± 0,06 | 0,10 ± 0,01 | nt |
| 77 |  | Inactivo | 147,99 ± 16,56 | 6,63 ± 1,69 | 1704,16 ± 263,79 |
| 78 |  | nt | 361,75 ± 54,44 | 26,28 ± 2,00 | nt |
| 79 |  | nt | 60,13 ± 9,69 | 1,02 ± 0,09 | nt |

| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| **80** |  | nt | 5,42 ± 0,20 | 0,73 ± 0,20 | nt |
| **81** |  | nt | 189,66 ± 59,44 | 13,80 ± 1,25 | nt |
| **82** |  | nt | 7,65 ± 1,37 | 1,16 ± 0,11 | 151,00 ± 64,92 |
| **83** |  | nt | 169,53 ± 38,65 | 12,67 ± 3,38 | nt |
| **84** |  | nt | 0,19 ± 0,07 | 0,07 ± 0,00 | 1,23 ± 0,43 |
| **85** |  | nt | 0,15 ± 0,05 | 0,06 ± 0,01 | nt |

| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| **86** |  | nt | 1,40 ± 0,15 | 0,14 ± 0,02 | nt |
| **87** |  | nt | 15,09 ± 3,88 | 8,33 ± 0,86 | nt |
| **88** |  | nt | 60,54 ± 8,70 | 6,75 ± 1,19 | nt |
| **89** |  | nt | 926,92 ± 213,83 | 19,26 ± 3,57 | nt |
| **90** |  | nt | nt | 1,11 ± ,016 | nt |
| **91** |  | nt | nt | 0,11 ± 0,02 | nt |

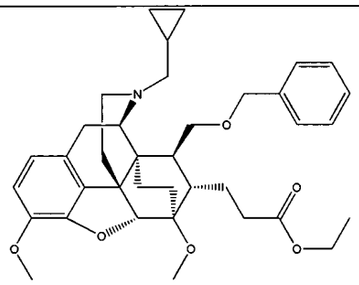
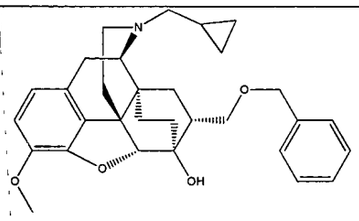
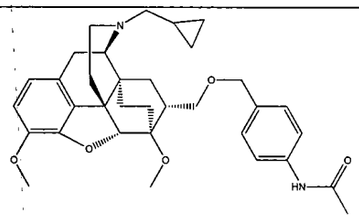
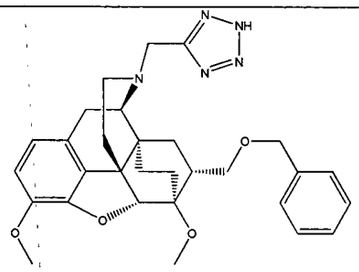
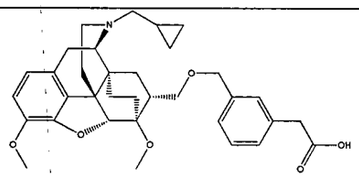
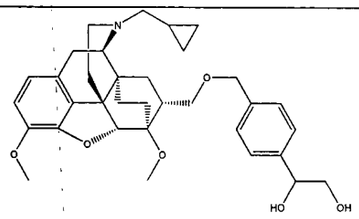
| Ref. No. | Compuesto | $K_i$ (nM) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ORL-1 | Receptor Opioide | | |
| | | | μ | κ | δ |
| **92** |  | nt | 24,41 ± 3,26 | 2,55 ± 0,26 | nt |
| **93** |  | nt | 3,32 ± 0,74 | nt | nt |
| **94** |  | nt | 155,62 ± 21,32 | 38,44 ± 9,98 | nt |
| **95** |  | nt | 985,95 ± 154,55 | 43,67 ± 10,02 | nt |
| **96** |  | nt | 497,73 ± 76,16 | 87,27 ± 6,15 | nt |
| **97** |  | Inactivo | 54,83 ± 5,54 | 2,75 ± 0,66 | 517,28 ± 51,26 |

**TABLA 2: Respuesta de la Actividad de los Compuestos Análogos de Buprenorfina**

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| 1 | 4103,76 ± 413,97 | 65,25 ± 7,66 | 18,22 ± 2,04 | 110,00 ± 5,13 | 3,94 ± 0,29 | 121,67 ± 9,87 | 22,25 ± 7,83 | 74,67 ± 9,77 |
| 2 | nt | nt | 55,91 ± 7,5 | 133,67 ± 5,21 | 40,38 ± 2,02 | 81,00 ± 8,62 | 272,80 ± 76,09 | 82,33 ± 7,62 |
| 3 | 6545,64 ± 1031,51 | 35,67 ± 1,76 | 18,69 ± 3,66 | 67,67 ± 7,62 | 6,82 ± 1,87 | 82,67 ± 0,33 | 188,68 ± 4,65 | 87,67 ± 4,84 |
| 4 | 2918,26 ± 674,92 | 50,00 ± 2,52 | 8,03 ± 2,30 | 69,33 ± 11,29 | 22,75 ± 6,79 | 77,33 ± 2,03 | 67,82 ± 12,73 | 76,00 ± 2,65 |
| 5 | nt | nt | Inactivo | | 5464,58 ± 818,38 | 45,33 ± 2,40 | 5622,35 ± 1352,63 | 70,33 ± 4,33 |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| 6 | nt | nt | 502,68 ± 30,8 | 101,33 ± 4,67 | 576,79 ± 38,21 | 89,00 ± 5,77 | 555,58 ± 93,46 | 106,67 ± 4,63 |
| 7 | nt | nt | Inactivo | | 63,79 ± 7,29 | 94,00 ± 8,19 | 211,43 ± 4,73 | 79,00 ± 1,15 |
| 8 | nt | nt | 9,32 ± 2,54 | 61,33 ± 1,45 | 129,34 ± 36,38 | 37,33 ± 7,17 | 75,30 ± 8,87 | 74,67 ± 4,33 |
| 9 | nt | nt | Inactivo | | 889,94 ± 82,82 | 66,33 ± 6,96 | 640,21 ± 134,13 | 57,67 ± 3,18 |
| 10 | 1642,40 ± 176,72 | 22,67 ± 2,03 | 10,78 ± 1,55 | 41,33 ± 2,33 | 4,27 ± 0,50 | 107,67 ± 5,84 | 14,69 ± 0,28 | 81,00 ± 9,50 |
| 11 | nt | nt | Inactivo | | Inactivo | | 6061,62 ± 1750,45 | 23,33 ± 1,86 |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| 12 | nt | nt | nt | nt | Inactivo | | nt | Nt |
| 13 | nt | nt | nt | nt | 0328,23 ± 213,25 | 38,33 ± 5,90 | nt | nt |
| 14 | nt | nt | Inactivo | | 191,50 ± 11,51 | 46,67 ± 2,03 | nt | Nt |
| 15 | 260,98 ± 67,27 | 37,00 ± 2,08 | 11,37 ± 3,43 | 20,33 ± 1,76 | 1,50 ± 0,06 | 85,33 ± 3,84 | 66,45 ± 16,41 | 108,00 ± 4,04 |
| 16 | nt | nt | 79,40 ± 11,63 | 104,67 ± 2,33 | 70,70 ± 13,78 | 76,67 ± 2,91 | 482,06 ± 56,47 | 117,67 ± 4,26 |
| 17 | 3521,69 ± 593,39 | 105,00 ± 4,73 | 694,12 ± 266,63 | 87,67 ± 7,69 | 950,56 ± 213,42 | 76,00 ± 3,21 | nt | Nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **18** | 7890,20 ± 389,03 | 38,00 ± 3,46 | 139,24 ± 1,67 | 107,67 ± 12,73 | 22,50 ± 0,26 | 89,67 ± 5,17 | 175,81 ± 13,58 | 115,33 ± 3,76 |
| **19** | nt | nt | 266,83 ± 46,97 | 19,67 ± 1,67 | 9,46 ± 1,33 | 88,33 ± 5,84 | 135,49 ± 21,74 | 80,00 ± 6,56 |
| **20** | nt | nt | 252,11 ± 9,62 | 101,00 ± 8,33 | 86,50 ± 7,43 | 95,00 ± 1,15 | nt | Nt |
| **21** | nt | nt | 102,49 ± 16,03 | 74,33 ± 7,26 | 13,27 ± 2,36 | 87,33 ± 1,20 | 86,00 ± 1,88 | 101,00 ± 4,58 |
| **22** | 2440,53 ± 310,95 | 68,50 ± 3,30 | 9,22 ± 0,59 | 105,67 ± 10,71 | 0,84 ± 0,21 | 96,00 ± 4,73 | 17,32 ± 3,8 | 115,33 ± 4,1 |
| **23** | nt | nt | 631,73 ± 117,47 | 90,00 ± 5,02 | 155,71 ± 31,09 | 107,67 ± 6,01 | nt | Nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **24** | nt | nt | 323,50 ± 24,17 | 74,00 ± 3,06 | 195,58 ± 3,35 | 112,00 ± 4,51 | 841,40 ± 48,18 | 97,67 ± 2,60 |
| **25** | nt | nt | 3230,49 ± 630,00 | 25,67 ± 2,91 | 7,62 ± 0,66 | 73,33 ± 0,88 | 8113,67 ± 852,80 | 41,25 ± 3,28 |
| **26** | nt | nt | 127,32 ± 19,34 | 31,75 ± 0,48 | 21,10 ± 6,11 | 92,67 ± 2,19 | 229,26 ± 44,77 | 83,33 ± 5,21 |
| **27** | nt | nt | Inactivo | 1,00 ± 0,00 | 107,71 ± 15,89 | 90,75 ± 5,15 | 430,63 ± 36,87 | 78,67 ± 5,81 |
| **28** | 1224,72 ± 121,55 | 99,00 ± 8,74 | 50,43 ± 8,73 | 53,50 ± 1,85 | 8,42 ± 1,50 | 98,25 ± 7,41 | 526,04 ± 39,96 | 82,25 ± 5,38 |
| **29** | nt | nt | 113,61 ± 35,88 | 26,33 ± 2,85 | 80,48 ± 23,41 | 71,67 ± 3,84 | 151,21 ± 49,26 | 49,20 ± 3,58 |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **30** | nt | nt | 22,15 ± 8,93 | 56,40 ± 1,21 | 8,13 ± 2,67 | 101,33 ± 10,27 | 128,05 ± 23,02 | 71,33 ± 6,64 |
| **31** | nt | nt | 32,72 ±6,19 | 19,33 ± 2,60 | 2,29 ± 0,45 | 89,00 ± 5,03 | 175,75 ± 57,73 | 53,00 ± 2,00 |
| **32** | nt | nt | 50,36 ± 19,47 | 45,33 ± 3,93 | 9,08 ± 2,80 | 97,00 ± 2,65 | 231,32 ± 58,88 | 61,33 ± 5,55 |
| **33** | nt | nt | Inactivo | | 663,54 ± 145,40 | 26,00 ± 4,04 | nt | nt |
| **34** | nt | nt | Inactivo | | 816,86 ± 299,87 | 18,75 ± 3,66 | nt | nt |
| **35** | nt | nt | 53,07 ± 7,90 | 65,50 ± 1,76 | 11,44 ± 3,43 | 95,33 ± 1,86 | 57,22 ± 7,70 | 89,00 ± 7,55 |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **36** | nt | nt | 265,06 ± 71,94 | 56,00 ± 2,04 | 42,23 ± 11,79 | 102,67 ± 4,63 | 87,47 ± 8,28 | 81,00 ± 9,00 |
| **37** | nt | nt | Inactivo | | 1639,03 ± 308,87 | 22,33 ± 5,04 | nt | nt |
| **38** | nt | nt | Inactivo | | Inactivo | | nt | nt |
| **39** | nt | nt | Inactivo | | 95,14 ± 26,39 | 11,33 ± 1,45 | 778,12 ± 84,87 | 47,67 ± 2,03 |
| **40** | nt | nt | Inactivo | | 202,04 ± 67,90 | 85,33 ± 10,35 | 399,74 ± 67,68 | 87,00 ± 4,73 |
| **41** | nt | nt | 1511,16 ± 297,71 | 78,67 ± 11,57 | 51,92 ± 15,68 | 103,67 ± 9,33 | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **42** | nt | nt | 217,54 ± 25,90 | 31,33 ± 1,86 | 963,92 ± 77,48 | 60,00 ± 6,03 | nt | nt |
| **43** | nt | nt | 1294,05 ± 492,86 | 7,67 ± 1,76 | Inactivo | 1,00 ± 0,00 | nt | nt |
| **44** | nt | nt | 581,28 ± 83,88 | 31,25 ± 3,59 | 1246,21 ± 166,49 | 29,25 ± 1,11 | nt | nt |
| **45** | nt | nt | 1131,05 ± 292,72 | 24,50 ± 2,53 | 1443,92 ± 479,38 | 59,00 ± 8,72 | nt | nt |
| **46** | nt | nt | 946,27 ± 258,16 | 17,33 ± 0,88 | 900,54 ± 232,75 | 16,67 ± 1,20 | nt | nt |
| **47** | nt | nt | 860,37 ± 201,84 | 74,67 ± 6,39 | 462,23 ± 50,63 | 89,00 ± 8,96 | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **48** | nt | nt | Inactivo | | 53,55 ± 10,26 | 53,33 ± 7,80 | 22,00 ± 7,24 | 98,33 ± 9,33 |
| **49** | nt | nt | Inactivo | | 82,28 ± 15,81 | 74,33 ± 5,78 | 57,56 ± 19,09 | 76,33 ± 2,33 |
| **50** | nt | nt | Inactivo | | 128,60 ± 14,97 | 79,67 ± 5,46 | 45,67 ± 18,73 | 82,00 ± 9,54 |
| **51** | nt | nt | 23,55 ± 1,63 | 11,00 ± 1,53 | 14,62 ± 1,89 | 89,67 ± 4,84 | nt | nt |
| **52** | nt | nt | 136,72 ± 12,26 | 34,50 ± 4,66 | nt | nt | nt | nt |
| **53** | nt | nt | 136,72 ± 12,26 | 34,50 ± 4,66 | nt | nt | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **54** | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| **55** | nt | nt | 650,11 ± 37,62 | 84,33 ± 4,81 | 644,98 ± 77,70 | 88,00 ± 4,93 | nt | nt |
| **56** | nt | nt | 1403,54 ± 212,39 | 62,00 ± 13,58 | 513,14 ± 29,02 | 94,33 ± 6,39 | nt | nt |
| **57** | nt | nt | 982,35 ± 98,77 | 52,00 ± 6,11 | 418,26 ± 45,74 | 66,67 ± 10,41 | nt | nt |
| **58** | nt | nt | 874,31 ± 34,64 | 56,67 ± 7,13 | 187,92 ± 16,28 | 78,67 ± 5,93 | nt | nt |
| **59** | nt | nt | 335,66 ± 45,83 | 61,33 ± 10,37 | 203,79 ± 73,63 | 92,25 ± 7,77 | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **60** | nt | nt | 59,95 ± 12,73 | 73,67 ± 8,88 | 30,43 ± 4,82 | 88,00 ± 7,00 | 409,60 ± 95,91 | 94,67 ± 0,67 |
| **61** | nt | nt | 12,31 ± 2,62 | 81,33 ± 1,45 | 2,44 ± 0,71 | 80,67 ± 0,67 | 66,23 ± 14,91 | 104,25 ± 3,33 |
| **62** | nt | nt | nt | nt | 276,71 ± 75,81 | 23,33 ± 2,85 | nt | nt |
| **63** | nt | nt | 893,38 ± 48,33 | 38,33 ± 1,20 | 147,90 ± 30,99 | 80,33 ± 5,70 | nt | nt |
| **64** | nt | nt | nt | nt | Inactivo | | nt | nt |
| **65** | nt | nt | 5,85 ± 1,07 | 19,75 ± ,048 | 0,28 ± 0,04 | 91,00 ± 4,73 | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **66** | nt | nt | Inactivo | | 135,12 ± 24,05 | 39,40 ± 2,69 | nt | nt |
| **67** | nt | nt | 159,74 ± 41,70 | 61,67 ± 8,67 | 88,77 ± 1,88 | 65,00 ± 4,36 | nt | nt |
| **68** | nt | nt | Inactive | | 516,88 ± 68,02 | 87,67 ± 1,86 | nt | nt |
| **69** | nt | nt | 215,37 ± 47,87 | 44,60 ± 1,86 | 27,69 ± 2,73 | 85,00 ± 4,73 | nt | nt |
| **70** | nt | nt | 551,87 ± 126,28 | 27,33 ± 1,20 | 367,28 ± 73,64 | 68,00 ± 5,86 | nt | nt |
| **71** | nt | nt | nt | nt | 287,53 ± 39,73 | 84,67 ± 6,67 | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **72** | nt | nt | nt | nt | 0,20 ± 0,07 | 23,00 ± 4,18 | nt | nt |
| **73** | nt | nt | nt | nt | 2,30 ± 0,23 | 40,33 ± 1,20 | nt | nt |
| **74** | nt | nt | Inactive | | 0,54 ± 0,07 | 86,00 ± 6,56 | nt | nt |
| **75** | nt | nt | nt | nt | 1,83 ± 0,10 | 17,33 ± 1,67 | nt | nt |
| **76** | nt | nt | 0,62 ± 0,19 | 21,25 ± 2,02 | 0,70 ± 0,18 | 87,00 ± 6,11 | nt | nt |
| **77** | nt | nt | Inactive | | 335,42 ± 73,92 | 45,00 ± 7,85 | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **78** | nt | nt | Inactive | | 603,40 ± 123,33 | 48,00 ± 7,21 | nt | nt |
| **79** | nt | nt | 79,27 ± 15,61 | 11,33 ± 0,88 | 47,61 ± 3,87 | 35,83 ± 1,76 | nt | nt |
| **80** | nt | nt | Inactive | | 66,44 ± 10,08 | 52,00 ± 4,04 | nt | nt |
| **81** | nt | nt | Inactive | | 1606,34 ± 608,92 | 36,67 ± 7,17 | nt | nt |
| **82** | nt | nt | 96,55 ± 15,38 | 17,00 ± 3,06 | 41,80 ± 9,83 | 57,00 ± 6,95 | 128,96 ± 24,11 | 98,00 ± 3,24 |
| **83** | nt | nt | Inactive | | 316,93 ± 72,13 | 43,83 ± 4,60 | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **84** | nt | nt | Inactive | | 2,04 ± 0,38 | 63,33 ± 0,67 | 0,82 ± 0,20 | 51,25 ± 3,28 |
| **85** | nt | nt | 5,04 ± 2,26 | 19,00 ± 1,53 | 0,96 ± 0,35 | 18,25 ± 1,38 | nt | nt |
| **86** | nt | nt | Inactive | | 2,59 ± 0,54 | 23,25 ± 3,57 | nt | nt |
| **87** | nt | nt | 3704,75 ± 699,35 | 26,60 ± 3,03 | 1829,26 ± 312,01 | 10,83 ± 0,65 | nt | nt |
| **88** | nt | nt | 2154,63 ± 478,56 | 22,75 ± 2,10 | 823,78 ± 196,53 | 38,00 ± 3,08 | nt | nt |
| **89** | nt | nt | nt | nt | 1900,16 ± 371,89 | 41,00 ± 4,73 | nt | nt |

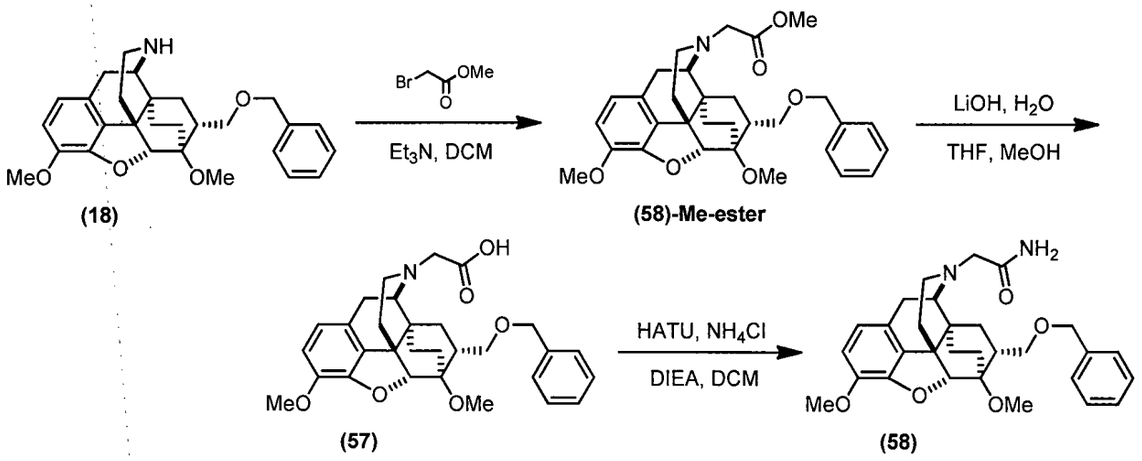
| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| **90** | nt | nt | nt | nt | 28,51 ± 7,51 | 35,00 ± 2,04 | nt | nt |
| **91** | nt | nt | nt | nt | 0,58 ± 0,13 | 42,00 ± 5,51 | nt | nt |
| **92** | nt | nt | 185,66 ± 36,25 | 20,83 ± 1,01 | 128,55 ± 15,21 | 14,33 ± 1,33 | nt | nt |
| **93** | nt | nt | 50,27 ± 2,95 | 37,67 ± 4,33 | nt | nt | nt | nt |
| **94** | nt | nt | Inactive | | 588,60 ± 67,37 | 28,00 ± 2,08 | nt | nt |
| **95** | nt | nt | 1364,35 ± 369,83 | 101,33 ± 11,29 | 2397,73 ± 677,07 | 65,00 ± 10,02 | nt | nt |

| Ref. No. | GTPγS ($EC_{50}$: nM, $E_{max}$: %) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ORL-1 | | Receptor Opioide | | | | | |
| | | | μ | | κ | | Δ | |
| | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ | $EC_{50}$ | $E_{max}$ |
| 96 | nt | nt | Inactive | | 625,05 ± 53,83 | 36,67 ± 0,33 | nt | nt |
| 97 | nt | nt | 60,48 ± 4,77 | 25,00 ± 3,21 | 156,50 ± 44,98 | 72,33 ± 6,69 | 164,73 ± 31,44 | 73,33 ± 2,19 |

"nt" = no probado o en espera para ser sometido a prueba

## EJEMPLO 13

**Ácido 2-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)acético (Compuesto 57); 2-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)acetamida (Compuesto 58); ácido 3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)propanoico (Compuesto 56); 3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)propanamida (Compuesto 41); y (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-((2H-tetrazol-5-il)metil)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 95)**




Una mezcla del **Compuesto 18** (164 mg, 0.37 mmol) (ver Ejemplo 10), bromoacetato de metilo (44 µL, 0.48 mmol), y TEA (103 µL, 0,74 mmol) en DCM (anhidro, 5 mL) se dejó bajo agitación por 14 hr a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada acuosa. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$), filtró y concentró. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar el **Compuesto 57-Me-éster** como una goma incolora.

$^1H$ NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,36-7,25 (m, 5H); 6,71 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 6,59 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 4,56-4,48 (m, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,51 (dd, $J$ = 8,5, 8,5 Hz, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,28 (d, $J$ = 16,5 Hz, 1H); 3,19 (d, $J$ = 16,5 Hz, 1H); 3,07-2,93 (m, 2H); 2,80 (d, $J$ = 6,3 Hz, 1H); 2,62 (dd, $J$ = 8,5, 8,5 Hz, 3H); 1,09 (m, 1H); 0,71 (m, 1H).

LC/MS, $m/z$ = 520 $[M + 1]^+$ (Calculado: 520,6).

Se agregó hidróxido de litio (15,0 mg, 0,35 mmol) a una solución a 0 °C del **Compuesto 57-Me-éster** (150 mg, 0,27 mmol) en THF : MeOH : agua (3 : 1 : 1, 5 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y bajo agitación por 4hr. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con cloroformo y una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$), filtró y se concentró para obtener el **Compuesto 57**. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporcionó el **Compuesto 57 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 7,41-7,25 (m, 5H); 6,83 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 6,64 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 4,68 (s, 1H); 4,52 (m, 2H); 3,77 (m, 3H); 3,64 (m, 1H); 3,60-3,34 (m, 8H); 3,22 (s, 3H); 3,06 (m, 1H); 2,80-2,72 (m, 2H); 2,41-2,13 (m, 2H); 1,81 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,37 (m, 1H); 1,24-1,05 (m, 2H); 0,55 (m, 1H).
LC/MS, $m/z$ = 506 $[M + 1]^+$ (Calculado: 506,6).

Se agregó 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato Metanaminio (HATU) (91,0 mg, 0,24 mmol) a una solución a 0 °C del **Compuesto 57** (80,0 mg, 0,16 mmol) y DIEA (103 µL, 0,80 mmol) en DCM (6 mL). Se agregó cloruro de amonio (34,0 mg, 0,64 mmol) después de 20 min. Se dejó que la mezcla se entibiara hasta temperatura ambiente y se agitó por 14 hr. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se particionó entre DCM y solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar la base libre del **Compuesto 58**. La purificación adicional mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporcionó el **Compuesto 58 sal de TFA** como un sólido blanco.
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,46; 7,93 y 7,77 (3br s, 2H); 7,41-7,25 (m, 5H); 6,86 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 6,67 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 4,71 (s, 1H); 4,53 (m, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,73-3,34 (m, 7H); 3,23 (s, 3H); 3,06 (m, 1H); 2,88-2,64 (m, 2H); 2,41-2,21 (m, 2H); 1,85(m, 1H); 1,56 (m, 1H); 1,37 (m, 1H); 1,28-1,06 (m, 2H); 0,56 (m, 1H).
LC/MS, $m/z$ = 505 $[M + 1]^+$ (Calculado: 505,6).

En una manera similar, se preparó Ácido **3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)propanoico (Compuesto 56)** al usar metil 3-bromopropionato en lugar de bromoacetato de metilo. **Compuesto 56 sal de TFA** se obtuvo como un sólido blanco mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%).
$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,40 (br s, 1H); 7,41-7,23 (m, 5H); 6,87 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H); 6,68 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H); 4,73 (s, 1H); 4,50 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,71 (d, $J$ = 6,3 Hz, 1H); 3,60 (dd, $J$ = 6,9, 3,6 Hz, 1H); 3,50-3,14 (m, 8H); 2,96-2,58 (m, 5H); 2,39-2,16 (m, 2H); 1,85 (m, 1H); 1,53 (dd, J = 13,5, 5,2 Hz, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,28-1,06 (m, 2H); 0,61 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 520 $[M + H]^+$ (Calculado: 520,6).

En una manera similar, se preparó **3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-3(4*H*)-il)propanamida (Compuesto 41)** al usar el **Compuesto 56** en lugar del **Compuesto 57**. **Compuesto 41 sal de TFA** se obtuvo como un sólido blanco mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%).

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,98 (bs, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,62-7,23 (m, 5H); 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,73 (s, 1H); 4,51 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,77 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,54-3,17 (m, 8H); 2,86-2,74 (m, 2H); 2,68-2,56 (m, 3H); 2,41-2,21 (m, 2H); 1,86 (m, 1H); 1,57 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H); 1,40 (m, 1H); 1,29-1,16 (m, 2H); 0,60 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 519 $[M + H]^+$ (Calculado: 519,6).

Se preparó de manera similar, **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-((2H-tetrazol-5-il)metil)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 95)** utilizando bromoacetonitrilo en vez de bromoacetato de metilo, seguido por conversión del nitrilo al tetrazol utilizando azida de TMS. El **compuesto 95** se obtuvo como la sal de TFA por cromatografía en fase reversa eluyendo con el gradiente de acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1%).

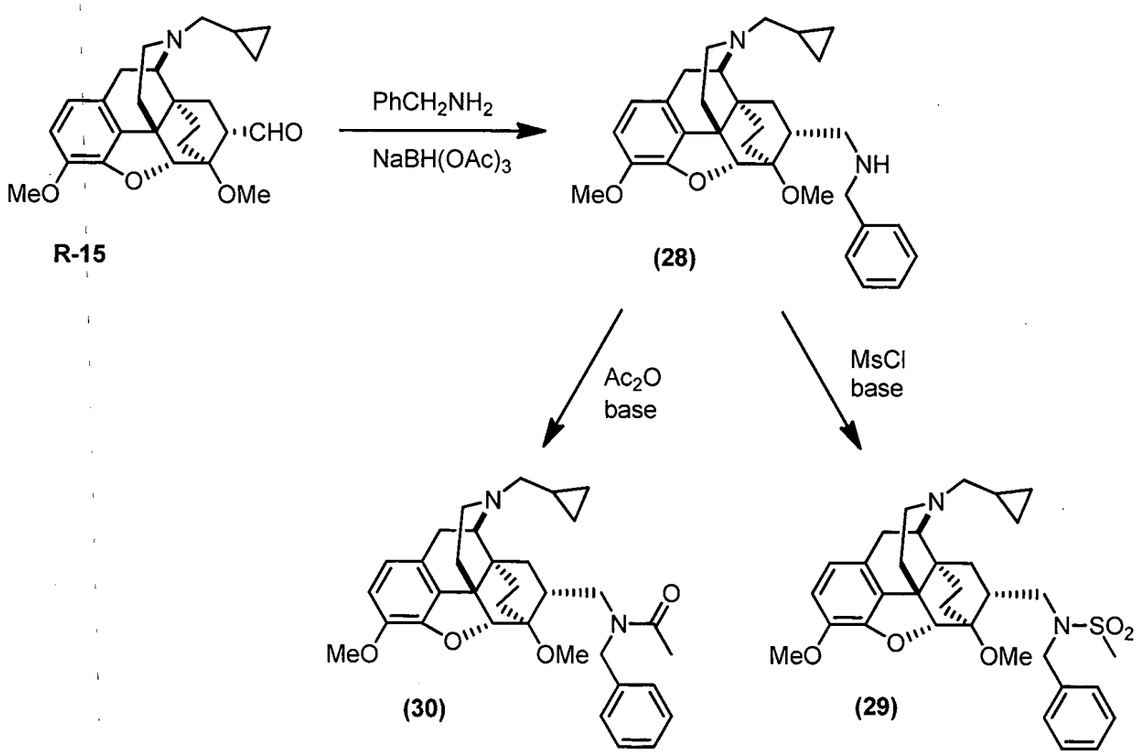
$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 7,34-7,22 (m, 5H), 6,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,70 (bs ,2H), 4,57 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,32 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,96-2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,54-1,33 (m, 2H), 1,11(m,1H), 0,61 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 530 $[M + H]^+$ (Calculado: 529).

## EJEMPLO 14

**N-bencil-1-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metanamina (Compuesto 28), N-bencil-N-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,**

**7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)acetamida (Compuesto 30 ); N-bencil-N-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)-metanesulfonamida (Compuesto 29); ácido 2-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropil-metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]-isoquinolin-6-il)metil)amino)acético (Compuesto 85); 2-((((4*R*,*4aS*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclo-propilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)-amino)acetamida (Compuesto 44)**




A una solución de **R-15** (250 mg, 0,6 mmol, 1 eq.) (PT1418) y $NaBH(OAc)_3$ (382 mg, 1,8 mmol, 3 eq.) en DCM (5 mL) se agregó bencilamina (70 µL, 0,6 mmol, 1 eq.), seguido por ácido acético (0,5 mL) y tamices moleculares 4Å (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y la celita se lavó con DCM. El filtrado y los lavados se combinaron y se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 100 mg del **Compuesto 28**. La base libre fue convertida luego a

su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter y triturado con 1:1 éter-DCM para proporcionar 24 mg del compuesto objetivo **Compuesto 28 sal de HCl** como un sólido higroscópico amarillo claro.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 9,65 (br s, 1H) 9,29 (br.s., 1H); ( 8,91 (br s, 1H); 7,61-7,63 (m, 2H); 7,43-7,48 (m, 3H); 6,89 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 6,70 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 4,6 (s, 1H); 4,21 (m, 2H); 3,86-3,84 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,20 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 3,09-3,14 (m, 2H); 2,96-2,83 (m, 4H); 2,48-2,22 (m, 1H); 1,50-1,04 (m, 1H); 0,69-0,26 (m, 5H).

LC/MS, $m/z$ = 501 $[M + 1]^+$ (Calculado: 501,6).

A una solución del **Compuesto 28** (100 mg, 0,19 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) a 0° C se agregó piridina (500 µL, exceso) seguido de anhídrido acético (93 µL, 1 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 54 mg del **Compuesto 30** como un sólido blanco. La base libre fue luego convertida a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter y triturada con éter para proporcionar 34 mg del **Compuesto 30 sal de HCl** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,96 (br s, 1H); 7,18-7,50 (m, 5H); 6,77-7,00 (m, 1H); 6,59-6,74 (m, 1H); 5,08 (d, J = 15,1 Hz, 0,35H); 4,70-4,84 (m, 1,7H); 4,61 (s, 0,64H); 4,24 (d, J = 15,1 Hz, 0,35H); 3,90 (m, 4H); 3,18 - 3,31 (m, 4H); 3,14 (s, 2H); 3,07 (s, 1,3H); 2,97-3,06 (m, 1,4H); 2,74-2,93 (m, 2H); 2,21 (s, 1,2H); 2,08 (s, 1,8H); 1,75 - 1,93 (m, 1H); 0,99-1,59 (m, 6H); 0,33-0,80 (m, 5H).

LC/MS, $m/z$ = 543 $[M + 1]^+$ (Calculado: 543,6).

A una solución del **Compuesto 28** (30 mg, 0,06 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) a 0° C se agregó trietilamina (86 µL, 6,0 mmol, 10 eq.) seguido de cloruro de metansulfonilo (14 µL, 0,18 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM)

para proporcionar 17 mg del **Compuesto 29** como un sólido blanco. La base libre fue convertida luego a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter y fue triturada con hexanos para proporcionar 8,8 mg del **Compuesto 29** sal de **HCl** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,78 (br s, 1H); 7,28-7,52 (m, 5H); 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,60 (s, 1H); 4,52 (d, J = 15,1 Hz, 1H); 4,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H); 3,76 (s, 4H); 3,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 3,14-3,28 (m, 4H); 3,11 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 2,62-2,88 (m, 3H); 2,05-2,38 (m, 3H); 1,73-1,88 (m, 1H); 1,13-1,41 (m, 4H); 0,96-1,13 (m, 3H); 0,77-0,93 (m, 4H); 0,32-0,77 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 579 $[M + 1]^+$ (Calculado: 579,6).

Se preparó de manera similar el **ácido 2-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acético (Compuesto 85)** por aminación reductiva de **R-15** utilizando glicina en vez de bencil amina. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% TFA, 0-95%) proporcionó la sal **TFA** del **compuesto 85** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,1 (bs, 1H), 8,54 (bs, 2H), 6,91 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,85-3,95 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,35-3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 2H), 2,65-3,08 (m, 5H), 2,10-2,34 (m, 1H), 1,87-2,0 (m, 1H), 1,20-1,49 (m, 4H), 0,95-1,10 (m, 1H), 0,52-0,75 (m, 3H), 0,35-0,50 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 469 $[M + H]^+$ (Calculado: 468).

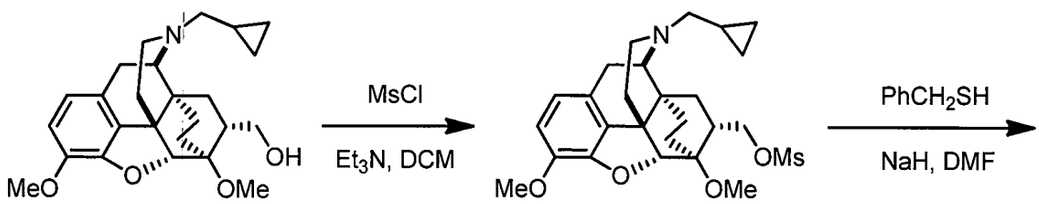
Se preparó de manera similar **2-((((4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)amino)acetamida (Compuesto 44)** por aminación reductiva de **R-15** utilizando glicina amida en vez de bencil amina. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM de 0-10%) seguido por la formación de la sal HCl proporcionando la **sal HCl del compuesto 44** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $D_2O$) 9,66 (bs, 1H), 9,06 (bs, 1H), 8,47 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,90 (d, J =8,25 Hz, 1H), 6,71 (d, J =8,25 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,87 (d, J =6,87 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,74 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,07-3,24 (m, 2H), 2,70-3,06 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,22-2,37 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,19-1,52 (M, 5H), 1,02-1,16 (m, 1H), 0,6-0,74 (m, 3H), 0,5-0,6 (m, 1H), 0,34-0,45 (m, 1H).

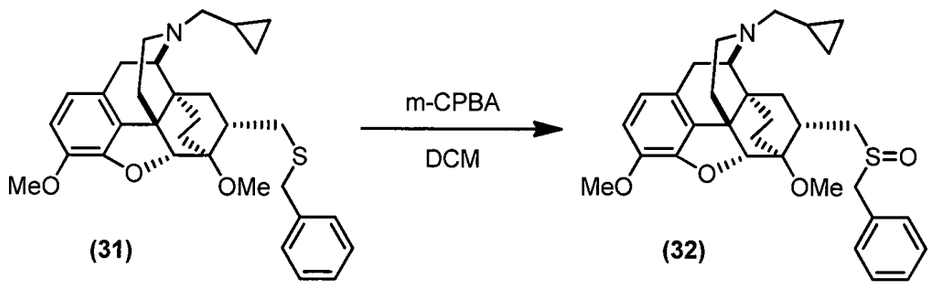
LC/MS, $m/z$ = 468 $[M + H]^+$ (Calculado: 467).

## EJEMPLO 15

**(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 31); (4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((bencilsulfinil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 32); y (4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((bencilsulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 67).**




**R-10** **R-16**




**(31)** **(32)**

Se agregó cloruro de metansulfonilo (MsCl) (147 µL, 1,5 eq.) a una solución de **R-10** (500 mg, 1,2 mmol, 1 eq.) y trietilamina (526 µL, 3,6 mmol, 3 eq.) en DCM (25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 14 hr. Luego, la mezcla de reacción fue diluida con

DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se concentró para proporcionar 630 mg de **R-16** crudo. Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Se agregó NaH (235 mg, 6,1 mmol, 20 eq.) a una solución de bencil mercaptano (186 mg, 1,5 mmol, 5 eq.) en DMF (2 mL) y se calentó a 60 °C por 10 min. Se agregó **R-16** (150 mg, 0,3 mmol, 1 eq.) a la mezcla de reacción en una porción y se calentó de manera continua por 14 hr. La reacción fue luego desactivada con hielo y se extrajo con DCM. El DCM se lavó con solución de NaOH 1N (2 X 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 12 mg de la base libre. Ésta fue disuelta en 1 mL de DCM y se agregó 500 µL de TFA. La mezcla se agitó por 30 min y se evaporó a sequedad. El crudo se disolvió nuevamente en agua y se liofilizó para proporcionar 8 mg de la sal de TFA del compuesto de interés **Compuesto 31 sal de TFA**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,40 (br. s. 1H); 7,20-7,44 (m, 5H); ); 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,73 (s, 1H); 3,82-3,90 (m, 5H); 3,79 (br. s., 3H); 3,19 - 3,35 (m, 4H); 3,13 (s, 3H); 2,91-3,03 (m, 1H); 2,74-2,89 (m, 3H); 2,64-2,74 (m, 3H); 2,20-2,38 (m, 4H); 1,79-1,98 (m, 1H); 0,95-1,44 (m, 6H); 0,50-0,76 (m, 3H); 0,31-0,50 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 518 $[M + 1]^+$ (Calculado: 518,6).

Una solución del **Compuesto 31** como la base libre (31 mg, 0,059 mmol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se agregó ácido m-cloroperbenzoico en una porción a esta solución y se agitó a 0 °C por 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DMC y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó luego con agua, solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna flash (sílica gel, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 10 mg del **Compuesto 32** como la base libre. La base libre fue luego convertida a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter. La sal de HCl se trituró con éter para proporcionar 8,5 mg del compuesto **Compuesto 32 sal de HCl** como una mezcla de diastereómeros.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,59 (br, s., 1H); 7,21 - 7,51 (m, 5H); 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,87 (s, 0,6H); 4,81 (s, 0,34H); 4,27-4,33 (m, 1H); 4,01 (d, J =

12,7 Hz, 1H); 3,82-3,93 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,13-3,23 (m, 3H); 2,90-3,11 (m, 2H); 2,71-2,90 (m, 3H); 2,22-2,37 (m, 1H); 1,75-1,94 (m, 1H) 1,75-1,02 (m, 6H);0,54-0,76 (m, 2H); 0,30-0,53 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 534 $[M + 1]^+$ (Calculado: 534,6).

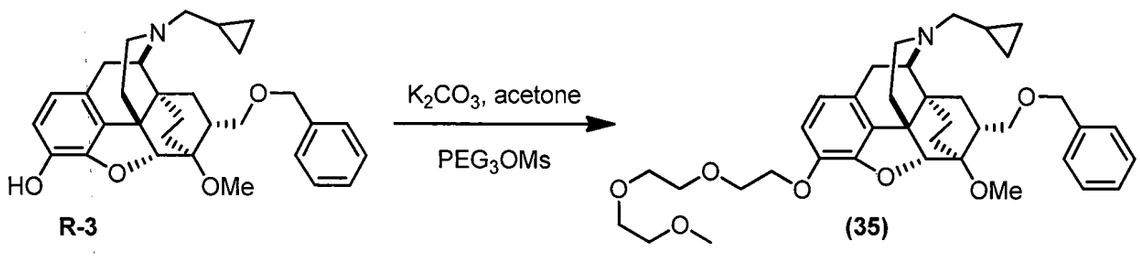
Si la oxidación del compuesto **31** se repite utilizando 10 equiv.. de ácido *m*-cloroperbenzoico, se obtiene **(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((bencilsulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 67)** después de la purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% TFA, 0-95%) proporcionando la **sal TFA del compuesto 67** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,41(br.s, 1H), 7,18 (br.s, 5H), 6,88 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 2H), 3,83 - 3,97 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,26 - 3,52 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 2,80 - 3,05 (m, 4H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,88-1,90 (m, 1H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,01-1,31 (m, 5H), 0,60-0,64 (m, 3H), 0,30-0,38 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 550 $[M + H]^+$ (Calculado: 549).

## EJEMPLO 16

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 35); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro- [3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 36); ácido 2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro-[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acético (Compuesto 59); 2-(((4*R*,4aS,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acetamida (Compuesto 61); y (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-9-((2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropil-metil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 60).**




Una mezcla de **R-3** (97 mg, 0,2 mmol), $PEG_3OMs$ (96 mg, 0,4 mmol) (WO 2005/058367, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 671) y $K_2CO_3$ (82 mg, 0,6 mmol) en acetona anhidro (4 mL) se llevó a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporcionó el **Compuesto 35 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,38 (bs, 1H); 7,27 (m, 5H); 6,88 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 6,57 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,48-4,57 (m, 2H); 4,14 (t, 2H); 3,89 (d, J = 6,87, 1H); 3,7 (t, 2H); 3,25-3,65 (m, 10H); 3,25 (s, 3H); 3,23 (s, 6H); 2,66-2,99 (m, 4H); 2,35-2,47 (m, 1H); 2,19-2,31 (m, 1H); 1,82-1,95 (m, 1H); 1,5-1,6 (dd, 1H); 1,02-1,45 (m, 4H); 0,55-0,75 (m, 3H); 0,35-0,48 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 634 $[M + 1]^+$ (Calculado: 634,6).

En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 36)** a partir de **R-3** usando $PEG_5OMs$ (WO 2005/058367, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 671) en lugar de $PEG_3OMs$. La purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa (MeOH/agua con 0,1% TFA, 0-100%) proporcionó el **Compuesto 36 sal de TFA** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,38 (br s, 1H); 7,41-7,25 (m, 5H); 6,90-6,84 (d, 1H); 6,68-6,64 (d, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,57-4,47 (m, 2H); 4,17-4,11 (m, 2H); 3,91-3,87 (m, 1H); 3,80-3,68 (m, 2H); 3,65-3,45 (m, 18H); 3,45-3,18 (m, 10H); 3,00-2,60 (m, 4H); 2,45-2,20 (m, 2H); 1,92-1,85 (m, 1H); 1,61-1,53 (m, 1H); 1,50-1,00 (m, 4H); 0,73-0,61 (m, 3H); 0,44-0,35 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 721 $[M + H]^+$ (Calculado: 721,6).

En una manera similar, se preparó Ácido **2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)acético (Compuesto 59)** a partir de **R-3** usando bromoacetato de etilo en lugar de $PEG_3OMs$, seguido de una saponificación usando LiOH en MeOH/agua, 1:1. El **Compuesto 59** crudo fue luego convertido a su sal de HCl al tratar una solución de DCM de la base libre con HCl 1M en éter y triturada con 1:1 éter-DCM para proporcionar el **Compuesto 59 sal de HCl** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,72 (br,s 1H); 7,25-7,39 (m, 5H); 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 3,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,56-3,69 (m, 1H); 3,41-3,53 (m, 1H); 3,24 (s, 4H); 2,70-3,04 (m, 4H); 2,17-2,42 (m, 2H); 1,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 1,43-1,63 (m, 1H); 1,04-1,43 (m, 4H); 0,56-0,73 (m, 2H); 0,47-0,53 (m, 2H); 0,34-0,44 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 546 $[M + H]^+$ (Calculado: 546,6).

Se preparó **2-(((4*R*,4aS,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-il)oxi)acetamida (Compuesto 61)** a partir del ácido mencionado arriba empleando técnicas familiares para aquellos con habilidad en el arte.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,40 (br.s., 1H); 7,22 - 7,45 (m, 6H); 7,13 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,35 - 4,55 (m, 4H); 3,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 3,58 - 3,73 (m, 1H); 3,45 - 3,56 (m, 1H); 3,26 (s, 4H); 3,13 - 3,13 (m, 1H); 2,91 - 3,06 (m, 1H); 2,66 - 2,91 (m, 2H); 2,17 - 2,45 (m, 2H); 1,83 - 1,94 (m, 1H); 1,51 - 1,62 (m, 1H); 1,13 - 1,48 (m, 3H); 1,02 - 1,14 (m, 1H); 0,55 - 0,79 (m, 3H); 0,31 - 0,50 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 545 $[M + H]^+$ (Calculado: 544).

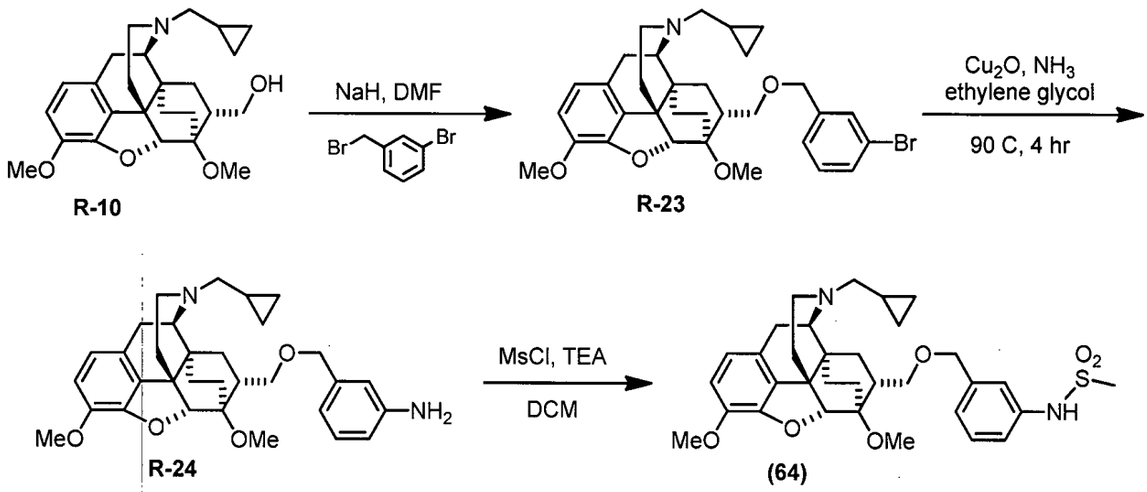
En una manera similar, se preparó **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-9-((2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina (Compuesto 60)** al usar acetonitrilo de bromo en lugar de $PEG_3OMs$, seguido de la conversión del nitrilo en tetrazol usando azida de TMS. El **Compuesto 60** se obtuvo como la sal de TFA mediante cromatografía en columna en fase reversa (ACN-$H_2O$-TFA).

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,42 (br,s, 1H); 7,43 - 7,51 (m, 5H); 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 5,50 (s, 2H); 4,79 (s, 1H); 4,52 (s, 2H); 3,88 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 3,30 - 3,72 (m, 7H); 3,23 (s, 3H); 2,65 - 3,04 (m, 4H); 2,19 - 2,44 (m, 2H); 1,74 - 1,95 (m, 1H); 1,51 - 1,61 (m, 1H); 1,27 - 1,28 (m, 1H); 0,98 - 1,49 (m, 4H); 0,55 - 0,74 (m, 3H); 0,31 - 0,48 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 570 $[M + H]^+$ (Calculado: 569).

## EJEMPLO 17

**N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)metanesulfonamida (Compuesto 64); 1-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea (Compuesto 48); y ácido 2-((3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)- metil)fenil)amino)acético (Compuesto 50).**




Se agregó hidruro de sodio (90 mg, 32,3 mmol, 60% in mineral oil) a una solución helada de **R-10** (160 mg, 0,39 mmol) en DMF (anhidro, 3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se enfrío a

una temperatura de baño helado y se agregó bromuro de 3-bromobencilo (290 mg, 1,16 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se desactivo con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$. La purificación mediante cromatografía en columna flash (0-15 % EtOAc/DCM) proporcionó el bromuro de arilo **1**.

Una mezcla de **R-23** (109 mg, 0,188 mmol) y óxido cuproso (6 mg) en amoniaco (4 mL, ~8 M en etilenglicol) se calentó en un tubo sellado a 90 C por 40 horas. La mezcla de reacción se particionó entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$. La purificación mediante cromatografía en columna flash (0-3 % MeOH/DCM) proporcionó la arilamina **R-24**.

A una solución de **R-24** (39 mg, 0,075 mmol) y TEA (30 µL) en DCM (10 mL) se agregó MsCl (17 µL, 0,22 mmol) por goteo a 0 C. La mezcla se agitó a 0 C por 1 hora a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregó THF (5 mL), MeOH (5 mL) y hidróxido de potasio (0,3 mL, 1M en agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$. La purificación mediante cromatografía en columna flash (0-5 % MeOH/DCM) proporcionó **Compuesto 64**.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) : 9,75 (s, 1H); 7,30 (t, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,13 - 7,02 (m, 2H); 6,73 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H); 6,55 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H); 4,52-4,40 (m, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,58 (dd, $J$ = 9,1Hz; 4,1 Hz, 1H); 3,50-3,40 (m, 1H); 3,21(s, 3H); 2,98-2,92 (m, 4H); 2,89-2,54 (m, 3H); 2,28-1,95 (m, 6H); 1,56-1,25 (m, 3H); 1,18-0,97 (m, 2H); 0,82-0,68 (m, 1H); 0,62-0,40 (m, 3H); 0,11-0,03 (m, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 595 $[M + H]^+$ (Calculado: 594).

En una manera similar, se preparó **1-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea (Compuesto 48)** al usar cianuro de trimetilsililo en lugar de MsCl.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,53 (s, 1H); 7,42-7,25 (m, 2H); 7,18 (t, $J$ = 7,7 Hz, 1H); 6,85 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H); 6,73 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H); 6,55 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H); 5,82 (s, 2H); 4,55-

4,39 (m, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,58 (dd, $J$ = 9,3; 4,3 Hz, 1H); 3,48-3,38 (m, 1H); 3,21(s, 3H); 2,98-2,54 (m, 4H); 2,28-1,95 (m, 6H); 1,56-1,25 (m, 3H); 1,18-0,97 (m, 2H); 0,85-0,70 (m, 1H); 0,61-0,40 (m, 3H); 0,15-0,03 (m, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 560 $[M + H]^+$ (Calculado: 559).

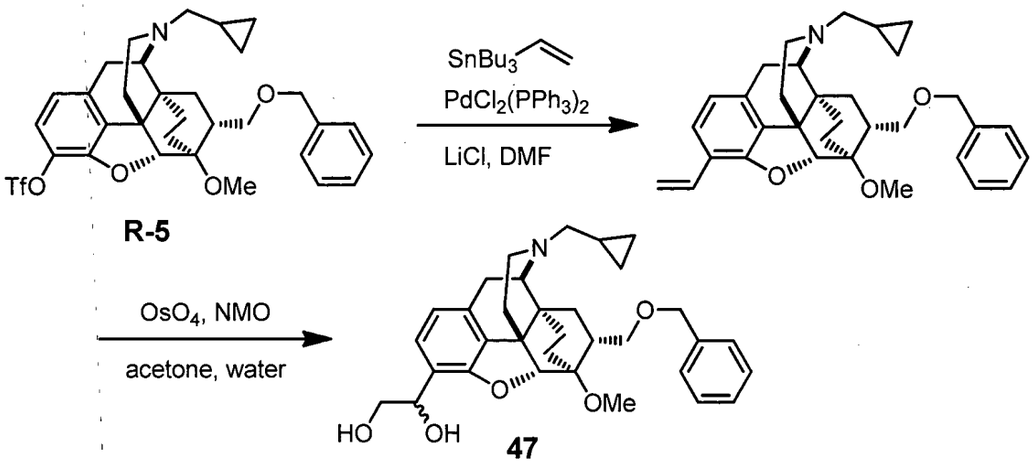
En una manera similar, se preparó **ácido 2-((3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)amino)acético (Compuesto 50)** al usar bromoacetato de metilo seguido de saponificación del éster al ácido.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 7,06 (t, $J$ = 7,7 Hz, 1H); 6,83-6,72 (m, 2H); 6,64-6,55 (m, 2H); 6,50 (d, $J$ = 7,4 Hz, 1H); 5,05 (bs, 2H); 4,60 (d, $J$ = 13,2, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,37 (d, $J$ = 13,4, 1H); 3,92-3,72 (m, 7H); 3,46-3,30 (m, 5H); 3,12-2,94 (m, 3H); 2,71-2,44 (m, 3H); 2,36-2,25 (m, 1H); 2,15-2,06 (m, 1H); 1,81-1,51 (m, 2H); 1,41-1,12(m, 4H); 0,81-0,59 (m, 3H); 0,21-0,13 (m, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 575 $[M + H]^+$ (Calculado: 574).

## EJEMPLO 18

**1-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)etano-1,2-diol (Compuesto 47); 3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)propano-1,2-diol (Compuesto 63); y 3-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)- propano-1,2-diol (Compuesto 68)**




Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de una mezcla de **R-5** (0,42 g, 0,68 mmol), viniltributiltina (0,22 mL, 0,75 mmol), y cloruro de litio (0,28 mg, 6,8 mmol) en DMF (5 mL, anhidro) por 5 minutos. Se agregó el catalizador $Pd[Cl_2(PPh_3)_2]$ (0,025 g, 0,034 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 C durante la noche. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con DCM. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (0-10% MeOH in DCM) para proporcionar el compuesto vinilo.

Se agregó una solución acuosa al 4% de tetróxido de osmio (0,38 mL, 0,06 mmol, 0,1 eq.) a una solución del compuesto vinilo anterior (300 mg, 0,6 mmol, 1 eq.) en una mezcla acetona-agua (12 mL, 5:1) seguido de NMO (97 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2h. El pH se ajustó a 9 mediante la adición de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se lavaron con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en fase reversa ($C_18$, acetonitrilo/agua con 0,1% TFA, 0-95%) para proporcionar **Compuesto 47**.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,34 (br. s., 1H); 7,17 - 7,44 (m, 6H); 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,61 - 4,81 (m, 2H); 4,52 (d, J = 25,6 Hz, 2H); 3,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H); 3,58 - 3,74 (m, 1H); 3,28 - 3,56 (m, 6H); 3,28 (s, 3H); 2,62 - 3,06 (m, 4H); 2,15 - 2,39 (m, 2H); 1,71 - 1,98 (m, 1H); 1,48 - 1,64 (m, 1H); 0,98 - 1,46 (m, 4H); 0,48 - 0,68 (m, 3H); 0,40 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 532 $[M + H]^+$ (Calculado: 531).

**3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclo**propilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)propane-1,2-diol** (**Compuesto 63)**

Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de una mezcla de **R-5** (0,29 g, 0,47 mmol), aliltributiltina (0,29 mL, 0,93 mmol), y cloruro de litio (0,2 g, 6,8 mmol) en DMF (5 mL, anhidro) por 5 minutos. Se agregó el catalizador $Pd[Cl_2(PPh_3)_2]$ (0,054 g, 0,047 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 C durante la noche. La reacción se desactivo con agua y se extrajo con DCM. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en sílica gel (0-10% MeOH in DCM) para proporcionar el compuesto de alilo.

Se agregó una solución acuosa al 4% de tetróxido de osmio (0,38 mL, 0,06 mmol, 0,1 eq.) a una solución del compuesto de alilo anterior (0,096 g, 0,2 mmol, 1 eq.) en una mezcla acetona-agua (12 mL, 5:1) seguido de NMO (97 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2h. El pH se ajustó a 9 mediante la adición de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se lavaron con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y el sulfato se evaporó. El **Compuesto 63** fue convertido a su sal de HCl al tratar con HCl 1M en éter.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,6 (br.s, 1H); 7,20 - 7,50 (m, 5H); 6,94 - 7,09 (m, 1H); 6,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 4,67 (s, 1H); 4,39 - 4,60 (m, 3H); 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 3,53 - 3,77 (m, 2H); 3,43 - 3,55 (m, 2H); 3,25 (s, 6H); 2,74 - 3,03 (m, 4H); 2,59 - 2,75 (m, 1H); 2,25 - 2,39 (m, 2H); 1,67 - 1,97 (m, 1H); 1,50 - 1,62 (m, 1H); 0,95 - 1,42 (m, 6H); 0,33 - 0,73 (m, 5H).
LC/MS, *m/z* = 546 $[M + H]^+$ (Calculado: 545).

Se preparó de manera similar **3-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)-propano-1,2-diol (Compuesto 68) utilizando (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((aliloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (R-38)** como el componente olefínico. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM de 0-5%) proporcionó el **compuesto 68** como un sólido blanco.

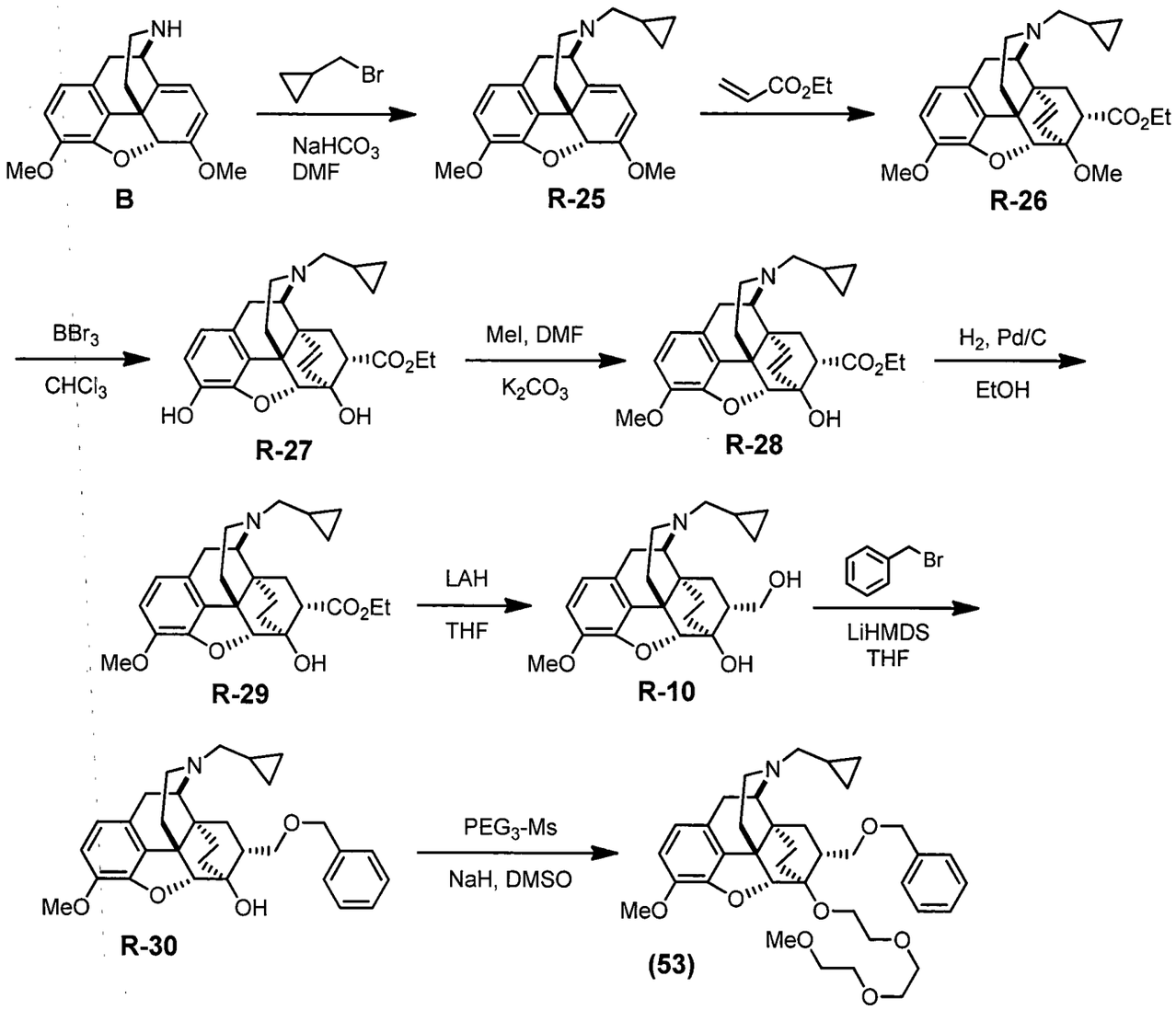
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60-3,80 (m, 3H), 3,44-3,59 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,80-

3,02 (m, 4H), 2,64 (dd, $J_1$ =12,06 Hz, $J_2$ = 5,49 Hz, 1H), 1,97-2,40 (m, 7H), 1,65 (dd, $J_1$ =13,74 Hz, $J_2$ = 4,11 Hz, 1H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,25 (dd, $J_1$ =13,20 Hz, $J_2$ = 6,33 Hz, 1H), 0,98-1,12 (m, 1H), 0,68-0,84 (m, 2H), 0,40-0,52 (m, 2H), 0,06-0,12 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 486 $[M + H]^+$ (Calculado: 485).

## EJEMPLO 19

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-1,2,3,4,5,-6, 7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-ol (Compuesto 93); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 53); y (*4R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metano- benzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 52).**




Una mezcla de ***nor*tebaína (Compuesto B)** (4,94 g, 14,83 mmoles, 1 eq.), bromuro de ciclopropilmetilo (1,5 mL, 16,32 mmol, 1,1 eq.), $NaHCO_3$ (4,98 g, 34 mmol, 4 eq) y DMF (80 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. Al término de la reacción, el DMF fue evaporado y el residuo se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. El material crudo, luego de evaporar el cloroformo, fue purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel (0-10% MeOH/ DCM) para proporcionar 3,9 g (75 %) de **N-ciclopropilmetil*nor*tebaína (R-25)** como un sólido café claro.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,61 - 6,69 (m, 1H); 6,50 - 6,60 (m, 1H); 5,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 5,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 5,03 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H);

3,58 (s, 4H); 3,24 (d, J = 17,9 Hz, 1H); 2,63 - 2,86 (m, 2H); 2,47 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 2,19 (td, J = 12,4, 5,5 Hz, 1H); 1,63 - 1,78 (m, 1H); 0,83 - 0,96 (m, 1H); 0,42 - 0,60 (m, 2H); 0,05 - 0,20 (m, 2H).

Una mezcla de **N-ciclopropil*nor*tebaína (R-25)** (4,4 g) y etil acrilato (25 mL) se llevó a reflujo durante la noche. Luego de enfrían hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (10-20% MeOH/ DCM) seguido por múltiples recristalizaciones para proporcionar 1,84 g del **cicloaducto R-26**.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,61 (d, J = 8,22 Hz, 1H); 6,50 (m, J = 8,22 Hz, 1H); 5,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 4,04 - 4,28 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,01 - 3,16 (m, 2H); 2,78 - 2,91 (m, 1H); 2,59 - 2,76 (m, 1H); 2,27 - 2,49 (m, 4H); 1,88 - 2,06 (m, 1H); 1,73 - 1,88 (m, 1H); 1,47 (dd, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H); 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 0,74 - 0,89 (m, 1H); 0,43 - 0,57 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Una solución del **cicloaducto R-26** (1,38 g, 3,056 mmol, 1 eq.) en cloroformo (50 mL) y $BBr_3$ (3,82 g, 15,28 mmol, 5 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó etanol (10 mL) a la mezcla de reacción seguido de cloroformo (50 mL) y la mezcla resultante se llevó a reflujo por 30 min. Se agregó agua (50 mL) a temperatura ambiente y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio y solución salina y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo, luego de remover el solvente, fue recristalizado a partir de la mezcla de etil acetato/hexano para proporcionar 950 mg del diol. El licor madre fue purificado adicionalmente mediante cromatografía en columna de sílica gel (10-20% MeOH/ DCM) para proporcionar 110 mg más del diol **R-27** (rendimiento combinado 1,06 g).

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 5,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 5,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,77 (s, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,10 - 4,23 (m, 3H); 4,01 - 4,11 (m, 1H); 3,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,15 - 3,29 (m, 1H); 3,08 (d, J = 18,4 Hz, 1H); 2,59 - 2,78 (m, 2H); 2,21 - 2,46 (m, 4H); 1,92 - 2,08 (m, 1H); 1,77 - 1,91 (m, 1H); 1,32 - 1,47 (m, 1H); 1,18 - 1,31 (m, 3H); 0,75 - 0,94 (m, 1H); 0,43 - 0,58 (m, 2H); 0,13 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

Una mezcla del **R-27** (1,05g, 2,47 mmol, 1 eq.) y carbonato de potasio (3,4 g, 24,7 mmol, 10 eq.) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó yoduro de metilo (1,2 mL, 19,76 mmol, 4 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El espectro de masa indicó la formación del producto mono y dimetilado. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. Se agregó etil acetato (30 mL) y una solución de cloruro de amonio (1M, 30 mL). Las fases se separaron, lavaron con solución de cloruro de amonio (1M, 10 mL), solución salina (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (10-20% MeOH/ DCM) proporcionando 1,0 g (88%) del éster de metilo **R-28**.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,61 (d, J = 8,22 Hz, 1H); 6,51 (d, J = 8,22 Hz, 1H); 5,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H)); 4,10 (q, J = 7,17 Hz, 2H) 3,87 (s, 3H); 3,44-3,56 (m, 2H); 2,69-2,72 (m, 2H); 2,33 - 2,43 (m, 4H); 1,94-2,00 (m, 1H); 1,82 – 1,86 (m, 1H); 1,30 - 1,45 (m, 1H); 1,25 (t, J = 7,17 Hz, 2H); 0,62 - 0,84 (m, 1H); 0,37 - 0,52 (m, 2H); 0,02 - 0,19 (m, 2H).

El éter de metilo **R-28** (1 g) fue hidrogenado en la presencia de 10% Pd/C (50% humedad) en etanol usando un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con etanil. El solvente se evaporó y el **R-29** crudo se usó para el siguiente paso.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 4,21 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,82 - 3,10 (m, 3H); 2,51 - 2,70 (m, 2H); 2,18 - 2,42 (m, 4H); 1,87 - 2,17 (m, 2H); 1,56 - 1,77 (m, 2H); 1,28 - 1,42 (m, 5H); 0,55 - 0,70 (m, 2H); 0,36 - 0,53 (m, 2H); 0,03 - 0,19 (m, 2H).

A una solución helada del éster saturado **R-29** (920 mg, 2,09 mmol, 1 eq.) en THF (100 mL) se agregó una solución 1M de LAH en THF (10, 47 mL, 10, 48 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de hielo por 1 hora y luego se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se agitó por 30

minutos y luego se agregó una solución saturada de cloruro de amonio (100 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (10-20% MeOH/ DCM) para proporcionar 620 mg, 74% del diol **R-10**.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,88 (s, 3H);3,58-3,46 (m, 2H); 2,82 - 3,10 (m, 3H); 2,62-2,64 (m, 1H); 2,18 - 2,42 (m, 4H); 1,87 - 2,17 (m, 2H); 1,56 - 1,77 (m, 2H); 1,28 - 1,42 (m, 1H);0,957-0,93 (m, 1H); 0,55 - 0,70 (m, 2H); 0,36 - 0,53 (m, 2H); 0,03 - 0,19 (m, 2H).

A una solución del diol **R-10** (56 mg, 0,141 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) a 0 ° C se agregó una solución 1M de LiHMDS (1,8 eq.) y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se agregó bromuro de bencilo (1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (20 mL) y solución de cloruro de amonio (1 M, 10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron y se concentraron. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna se sílica gel (10-20% MeOH/ DCM) para proporcionar 49 mg del compuesto de interés como la base libre. Este base libre fue tratado con HCl 1M en éter y triturada en éter-diclorometano para proporcionar 27 mg del **Compuesto 93**.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,80 (m, 1H); 7,19 - 7,40 (m, 5H); 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,96 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,24 (s, 1H); 3,78 (m, 5H); 3,48 - 3,64 (m, 1H); 3,29 - 3,44 (m, 2H); 3,07 - 3,23 (m, 1H); 2,66 - 3,01 (m, 4H); 2,05 - 2,33 (m, 1H); 1,90 - 2,07 (m, 1H); 1,84 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 1,30 - 1,63 (m, 2H); 1,17 - 1,32 (m, 1H); 0,94 - 1,14 (m, 2H); 0,46 - 0,76 (m, 4H); 0,29 - 0,44 (m, 1H).

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

A una solución del **Compuesto 93** (21 mg, 0,043 mmol, 1 eq.) en DMSO (2 mL) a temperatura ambiente se agregó NaH (17,3 mg, 0,43 mmol, 10 eq.) y la suspensión se agitó por 10 minutos. Luego, se agregó $PEG_3$-Ms y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La reacción fue desactivada con agua helada y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo fueron secados sobre sulfato de sodio y el solvente se concentró. El crudo obtenido así fue purificado mediante cromatografía en columna en fase reversa ($C_1$8, 0-90% acetonitrilo/agua con 0,1% TFA). Las fracciones se liofilizaron para obtener 9 mg del **Compuesto 53** como un aceite café claro.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,09 - 8,51 (br,s,, 1H); 7,34 (s, 5H); 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,73 (s, 1H); 4,50 (d, J = 2,5 Hz, 2H); 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,62 - 3,74 (m, 2H); 3,26 - 3,45 (m, 15H); 3,21 (s, 3H); 2,69 - 2,99 (m, 4H); 2,14 - 2,32 (m, 1H); 1,79 - 1,96 (m, 1H); 1,36 - 1,63 (m, 1H); 0,95 - 1,34 (m, 6H); 0,53 - 0,73 (m, 3H); 0,30 - 0,52 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 634 $[M + H]^+$ (Calculado: 633).

En una manera similar, se preparó **(*4R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 52)** al usar $PEG_5$-Ms en lugar de $PEG_3$-Ms. El **Compuesto 52** se obtuvo como la sal de TFA mediante cromatografía en columna de fase reversa ($C_1$8, 0-90% acetonitrilo/agua con 0,1% TFA).

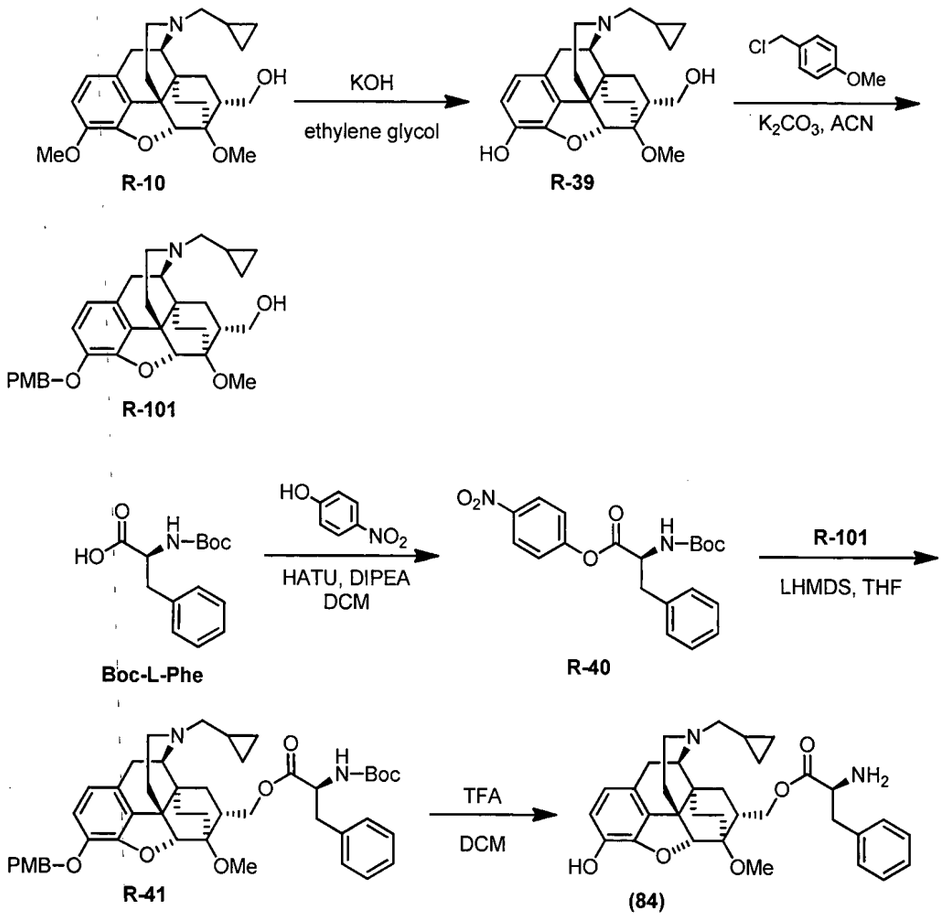
$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,25 (br,s, 1H); 7,23 - 7,48 (m, 5H); 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,73 (s, 1H); 4,35 - 4,63 (m, 2H); 3,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,61 - 3,77 (m, 2H); 3,32 - 3,46 (m, 25H); 3,22 (s, 3H); 2,68 - 3,01 (m, 4H); 2,14 - 2,30 (m, 1H); 1,76 - 1,93 (m, 1H); 1,35 - 1,61 (m, 1H); 1,01 - 1,36 (m, 4H); 0,55 - 0,83 (m, 3H); 0,33 - 0,51 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 722 $[M + H]^+$ (Calculado: 721).

## EJEMPLO 20

**2-amino-3-fenil propanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoqui-**

nolin-6-il)metilo (Compuesto 84); 2-amino-3-metilpentanoato de (2*S*,3*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 85); 2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 86); 2-amino-3-fenilpropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 49); 2-amino-4-metilpentanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 82); 2,5-diamino-5-oxopentanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 83); 2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 77); 2-amino-3-hidroxipropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 78); 2-amino-3-metilbutanoato (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano- benzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 79); y 2-amino-3-metilpentanoato (2*S*,3*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 80)




Se suspendieron **R-39** (0,415 g, 1,04 mmol, 1 equiv..) (se preparó de una manera análoga de **R-10** y KOH en etilen glicol como se ha descrito en WO 2010/014229) y carbonato de potasio (1,02 g, 3,03 mmol, 3 equiv..) en ACN (10 mL) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,141 mL, 1,04 mmol, 1 equiv..) se agregó gota a gota a la suspensión a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró y purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) para rendir 319 mg de **R-101** como espuma.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,29 - 7,41 (m, 2H), 6,81 - 6,93 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,85 - 4,02 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 4H), 2,79 - 3,08 (m, 3H), 2,56 - 2,72 (m, 1H), 2,15 - 2,42 (m, 3H), 2,00 - 2,14 (m, 2H), 1,42 - 1,79 (m, 3H), 0,88 - 1,09 (m, 1H), 0,64 - 0,83 (m, 2H), 0,36 - 0,57 (m, 2H), 0,03 - 0,15 (m, 2H).

A una mezcla de Boc-L-fenilalanina (1,33 g, 5 mmol), p-nitrofenol (PNP) (838 mg, 6 mmol) y DIPEA (1,75 ml, 10 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se agregó HATU (2,28 g, 6 mmol) en una porción bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Después de desarrollar el producto crudo acuosa se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel EtOAc/hexanos, 0-20%) para proporcionar el éster Boc-L-fenilalanina-PNP **(R-40)**. A una mezcla enfriada en hielo de **R-101** (54 mg, 0,1 mmol) y R-**40** (77 mg, 0,2 mmol) en THF anhidro (2 mL) se agregó gota a gota LiHMDS (0,15 mL de solución en THF 1M, 0,15 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. The extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-5%) para proporcionar **R-41**.

A la solución enfriada en hielo de **R-41** (34 mg, 0,045 mmol) en DCM anhidro (2 mL) se agregó TFA (2 mL). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 2 horas. Todo los volátiles se retiraron y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) para proporcionar la sal **TFA** del **compuesto 84** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,35 (br. s., 1H), 8,72 (br. s, 1H), 8,58 (br. s, 3H), 7,37 - 7,21 (m, 5H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 4,3 y 10,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 8,2 y 10,7 Hz 1H), 3,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,41 – 3,21 (m, 6H), 3,20 - 2,93 (m, 3H), 2,92 – 2,74 (m, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,36 – 2,14 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,32-0,99 (m, 5H), 0,80 – 0,56 (m, 3H), 0,52 – 0,34 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 545 $[M + H]^+$ (Calculado: 544).

De manera similar se preparó **2-amino-3-metilpentanoato de (2*S*,3*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano- benzofuro[3,2-*e*]isoqui- nolin-6-il)metilo (Compuesto 85)** de **R-101** utilizando Boc-L-isoleucina en vez de Boc-L-fenilalanina. La purificación por

cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA del compuesto 85** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,36 (br. s., 1H), 8,68 (br. s., 1H), 8,44 (br. s., 3H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 10,7, 4,1 Hz, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 1H), 3,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,38 - 3,19 (m, 6H), 3,01 - 2,70 (m, 4H), 2,36 - 2,14 (m, 1H), 2,03 - 1,80 (m, 2H), 1,55 - 1,14 (m, 6H), 0,98 - 1,13 (m, 1H), 0,98 - 0,84 (m, 6H), 0,78 - 0,32 (m, 5H).

LC/MS, *m/z* = 511 $[M + H]^+$ (Calculado: 510).

De manera similar se preparó **2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 86)** de **R-101** utilizando Boc-L-alanina en vez de Boc-L-fenilalanina. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA del** compuesto **86** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,33 (bs, 1H), 8,59 (bs, 1H), 8,36 (bs, 3H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,34 (dd, $J_1$ =10,71 Hz, $J_2$ = 3,84 Hz, 1H), 4,05-4,23 (m, 2H), 3,85 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 3,20-3,44 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,69-2,90 (m, 3H), 2,15-2,40 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,14-1,49 (m, 5H), 1,42 (d, J = 7,14 Hz, 3H), 0,98-1,10 (m, 1H), 0,53-0,73 (m, 3H), 0,35-0,47 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 469 $[M + H]^+$ (Calculado: 468).

De manera similar se preparó **2-amino-3-fenilpropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 49)** de **R-10** en vez de **R-101**. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA del** compuesto **49** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,69 (bs, 1H), 8,54 (bs, 3H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,34 (dd, $J_1$ = 10,74 Hz, $J_2$ = 4,11 Hz, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,30-3,45 (m, 2H),

3,18-3,28 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,94-3,18 (m, 3H), 2,75-2,92 (m, 2H), 2,58-2,74 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,0-1,36 (m, 5H), 0,55-0,78 (m, 3H), 0,35-0,5 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 559 $[M + H]^+$ (Calculado: 558).

De manera similar se preparó **2-amino-4-metilpentanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 82)** de **R-10** en vez de **R-101** y utilizando Boc-L-leucina en vez de Boc-L-fenilalanina. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA del** compuesto **82** como un sólido blanco.
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,69 (bs, 1H), 8,45 (bs, 3H), 6,89 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,38 (dd, $J_1$ = 10,41 Hz, $J_2$ = 3,87 Hz, 1H), 4,11 (dd, $J_1$ = 8,52 Hz, $J_2$ = 2,19 Hz, 1H), 3,93-4,05 (m 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15-3,52 (m, 6H), 2,75-3,00 (m, 4H), 2,19-2,35 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,57-1,80 (m, 3H), 1,25-1,48 (m, 3H), 1,0-1,25 (m, 2H), 0,91 (d, J = 2,49 Hz, 3H), 0,88 (d, J= 2,49 Hz, 3H), 0,32-0,75 (m, 5H).
LC/MS, *m/z* = 525 $[M + H]^+$ (Calculado: 524).

De manera similar se preparó **2,5-diamino-5-oxopentanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 83)** de **R-10** en vez de **R-101** y utilizando Boc-L-glutamina en vez de Boc-L-fenilalanina. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA** del compuesto **83** como un sólido blanco.
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,60 (bs, 1H), 8,47 (bs, 3H), 7,42 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,38 (dd, $J_1$ = 10,98 Hz, $J_2$ = 1,47 Hz, 1H), 4,05-4,17 (m, 2H), 3,87 (d, J =6,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 6H), 2,94-3,08 (m 1H), 2,68-2,92 (m, 3H), 2,15-2,37 (m, 3H), 1,85-2,12 (m, 3H), 1,12-1,52 (m, 5H), 0,98-1,10 (m, 1H), 0,55-0,72 (m, 3H), 0,35-0,48 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 540 $[M + H]^+$ (Calculado: 539).

De manera similar se preparó **2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 77)** de **R-10** en vez de **R-101** y utilizando Boc-L-alanina en vez de Boc-L-fenilalanina. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA del** compuesto **77** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 8,73 (bs, 1H), 8,38 (bs, 3H), 6,90 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,06-4,21 (m, 2H), 3,88 (d, J =6,87 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,74-2,91 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 3H), 1,42 (d, J = 7,14 Hz, 3H), 1,12-1,28 (m, 2H), 1,0-1,11(m, 1H), 0,55-0,72 (m, 3H), 0,34-0,48 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 483 $[M + H]^+$ (Calculado: 482).

De manera similar se preparó **2-amino-3-hidroxipropanoato (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 78)** de **R-10** utilizando Boc-O-bencil-L-serina en vez de Boc-L-fenilalanina. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA del** compuesto **78** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,69 (bs, 1H), 8,43 (bs, 3H), 6,90 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 5,65 (bs, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,39 (dd, $J_1$ = 10,78 Hz, $J_2$ = 4,14 Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 6H), 3,20-3,45 (m, 6H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,70-2,92 (m, 3H), 2,18-2,32 (m, 1H), 1,92 (d, J = 13,47 Hz, 1H), 1,28-1,51 (m, 3H), 1,0-1,22 (m, 2H), 0,55-0,75 (m, 3H), 0,35-0,5 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 499 $[M + H]^+$ (Calculado: 498).

De manera similar se preparó **2-amino-3-metilbutanoato (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 79)** de **R-10** utilizando Boc-L-valina en vez de Boc-L-fenilalanina. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18,

acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA del** compuesto **79** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,61 (bs, 1H), 8,39 (bs, 3H), 6,89 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,38 (dd, $J_1$ = 10,71 Hz, $J_2$ = 4,11 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,87-3,92 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,47 (m, 6H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 2,10-2,32 (m, 2H), 1,91 (d, J = 13,47 Hz, 1H), 1,28-1,47 (m, 3H), 1,12-1,24 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H), 1,0 (d, J = 6,87 Hz, 3H), 0,98 (d, J= 6,87 Hz, 3H), 0,52-0,75 (m, 3H), 0,35-0,5 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 511 $[M + H]^+$ (Calculado: 510).

De manera similar se preparó **2-amino-3-metilpentanoato de (2*S*,3*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo (Compuesto 80)** de **R-10** utilizando Boc-L-isoleucina en vez de Boc-L-fenilalanina. La purificación por cromatografía en columna fase reversa (C18, acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA, 0-95%) proporcionó la **sal TFA del compuesto 80** como un sólido blanco.

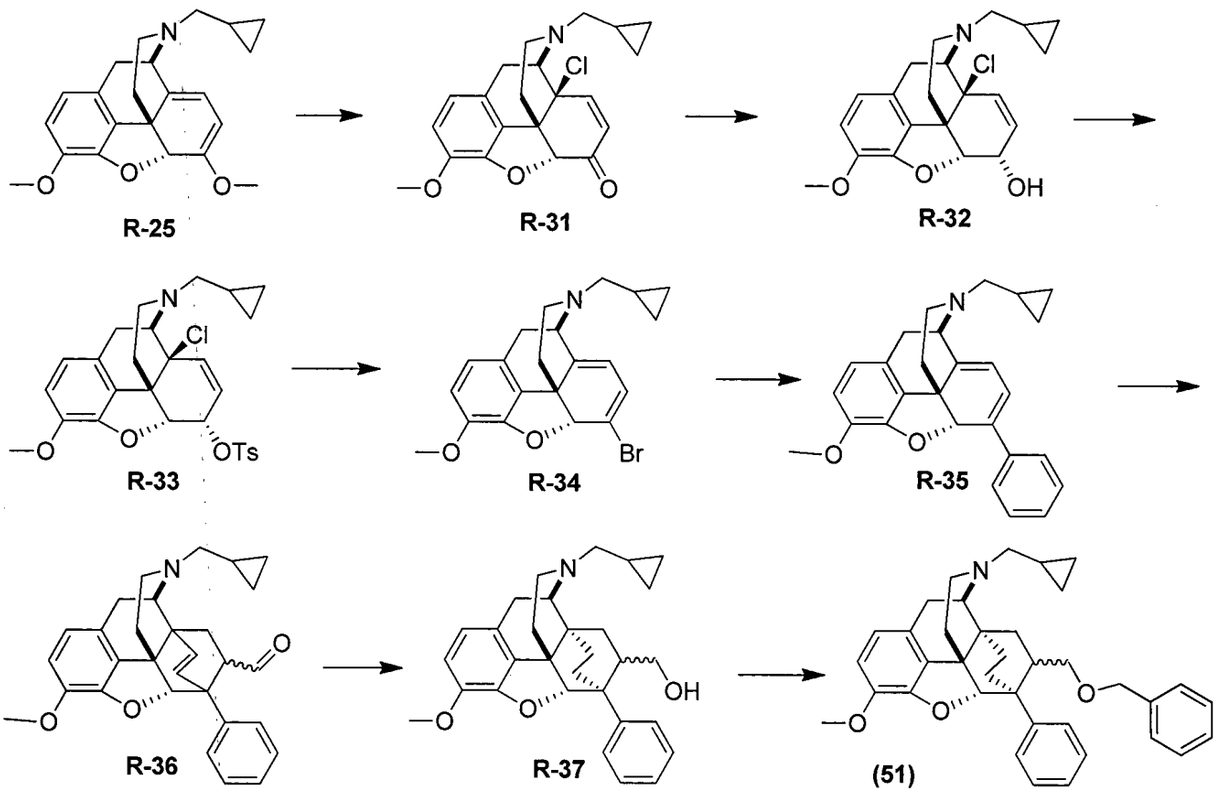
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,63 (bs, 1H), 8,41 (bs, 3H), 6,89 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,39 (dd, $J_1$ = 10,71 Hz, $J_2$ = 4,11 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 9,63 Hz, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 3,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39-3,56 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 5H), 2,75-2,95 (m, 4H), 2,18-2,34 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 2H), 1,27-1,50 (m, 5H), 1,13-1,24 (m, 1H), 1,0-1,1 (m 1H), 0,88-0,96 (m, 7H), 0,63-0,75 (m, 2H), 0,53-0,62 (m, 1H), 0,34-0,5 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 525 $[M + H]^+$ (Calculado: 524).

## EJEMPLO 21

**(4*R*,4a*S*,6*S*,7*S*,7a*S*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-metoxi-7-fenil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 51); N-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Compuesto 62); N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-**

**(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida (Compuesto 72); N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-benzamida (Compuesto 74); y 1-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-3-metilurea (Compuesto 91)**




Se suspendió **R-25**, [Ejemplo 20] (2,3 g, 6,6 mmol, 1 eq.) en una mezcla de acetona y agua (21 mL, 2:1). Se agregó a esto una solución de N-clorosuccinimida (915 mg, 6,88 mmol, 1,05 eq.) en una mezcla de acetona y agua (42 mL, 2:1) y se agitó por 15 minutos. Después de los cual, se agregó 100 mL de agua y la suspensión se mantuvo en hielo por 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (2 X 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el **R-31** crudo (1,14 g, 47%) se uso sin purificación adicional para el siguiente paso.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 6,59 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 6,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 4,69 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 3,03 - 3,22 (m, 1H); 2,55 - 2,90 (m, 3H); 2,20 - 2,53 (m, 3H); 1,65 - 1,83 (m, 1H); 0,81 - 1,01 (m, 1H); 0,47 - 0,67 (m, 2H); 0,08 - 0,22 (m, 2H).

Una solución de **R-31** (1,14 g, 3,07 mmol, 1 eq.) se preparó en metanol (10 mL). Se agregó borohidruro de sodio (290 mg, 7,6 mmol, 2,5 eq.) disuelto en agua (1,7 mL) y se agitó por 10-15 minutos. Luego, se agregó agua (10 mL) y se continuó con la agitación por otros 10 minutos. La mezcla de reacción fue luego extraída con diclorometano (2 X 50 mL), se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó para proporcionar 1,05 g (92%) de **R-32**. No se intentó ninguna purificación en este crudo y éste se usó para el siguiente paso.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,66- 6,72 (d, 1H); 6,46 - 6,61 (d, 1H); 5,79 - 5,95 (m, 1H); 5,63 - 5,75 (m, 1H); 4,88 (dd, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H); 4,56 - 4,71 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,68 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 3,11 (d, J = 18,4 Hz, 1H); 2,90 - 3,01 (m, 1H); 2,72 - 2,84 (m, 1H); 2,56 - 2,70 (m, 3H); 2,22 - 2,51 (m, 3H); 1,77 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H); 0,77 - 0,97 (m, 1H); 0,44 - 0,64 (m, 2H); 0,05 - 0,23 (m, 2H).

A una solución de **R-32** (1,05 g, 2,8 mmol, 1 eq.) en piridina (5 mL) a temperatura de hielo se agregó una solución de cloruro de tosilo (644 mg, 3,37 mmol, 1,2 eq.) en piridina (2 mL) y la mezcla se mantuvo en hielo por 2 horas. La mezcla de reacción se mantuvo luego en un refrigerador por 40 h. La mezcla de reacción se agregó luego a una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y se extrajo con cloroformo (2 X 100 mL). Los extractos de cloroformo se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para proporcionar 1,44 g de **R-33** en rendimiento cuantitativo.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 8,61 (dd, 1H); 7,84 - 7,97 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 5,62 - 5,86 (m, 2H); 5,29 - 5,40 (m, 1H); 4,85 (dd, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 3,07 (d, J = 18,4 Hz, 1H); 2,66 - 2,87 (m, 1H); 2,47 - 2,66 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,14 - 2,39 (m, 3H); 1,62 - 1,83 (m, 1H); 0,71 - 0,98 (m, 1H); 0,36 - 0,69 (m, 2H); 0,07 - 0,23 (m, 2H).

Una mezcla de **R-33** (1,41 g, 2,68 mmol, 1 eq.), bromuro de litio (1,163 g, 13,4 mmol, 5 eq.) y DMF (25 mL) se calentó hasta 100 °C durante la noche. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y el pH se ajustó a 8 usando hidróxido de amonio (28%, ~ 1,5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (2 X 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel usando diclorometano y metanol para proporcionar 770 mg (72%) de **R-34** que fue contaminada con una pequeña cantidad de DMF.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 6,65 - 6,74 (m, 2H); 6,45 - 6,62 (m, 2H); 6,32 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 5,47 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 5,37 (s, 1H); 3,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 3,88 (s, 4H); 3,26 (d, J = 17,9 Hz, 1H); 2,91 (d, J = 22,0 Hz, 3H); 2,61 - 2,83 (m, 2H); 2,47 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 2,13 - 2,32 (m, 1H); 1,60 - 1,81 (m, 2H); 0,81 - 0,98 (m, 1H); 0,46 - 0,65 (m, 2H); 0,09 - 0,22 (m, 2H).

Una mezcla de **R-34** (390 mg, 0,98 mmol, 1 eq.), ácido fenil borónico (119 mg, 0,98 mmol, 1 eq.), hidróxido de bario octahidrato (308 mg, 0,98 mmol, 1 eq.), agua (2,5 mL), y dioxano (10 mL) fue desgasada por 10 minutos. Luego, se agregó el catalizador $Pd[(PPh_3)_2Cl_2]$ (34 mg, 0,05 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo por 1 hora. El solvente se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel para proporcionar 340 mg (80%) de **R-35**, contaminado con una pequeña cantidad de $P(O)Ph_3$.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 7,63 (m, 5H); 6,53 - 6,71 (m, 2H); 6,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 5,96 (s, 1H); 5,79 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 3,99 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,31 (d, J = 17,9 Hz, 1H); 2,69 - 3,02 (m, 4H); 2,51 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 2,20 - 2,37 (m, 1H); 1,79 - 1,89 (m, 1H); 0,83 - 1,03 (m, 1H); 0,50 - 0,61 (m, 2H); 0,08 - 0,25 (m, 2H).

Un suspensión de **R-35** (340 mg) en acroleína (10 ml) fue calentada a temperatura de reflujo (55-60) °C durante la noche. El exceso de acroleína fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel usando diclorometano-metanol para proporcionar 447 mg **R-36** impuro el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 9,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H); 7,3 (m, 5H); 6,49 - 6,68 (m, 2H); 6,16 - 6,27 (m, 1H); 5,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,98 - 3,15

(m, 3H); 2,68 - 2,85 (m, 2H); 2,35 - 2,57 (m,3H); 2,02 - 2,16 (m, 5H); 0,76 - 0,98 (m, 1H); 0,41 - 0,64 (m, 2H); 0,15 (d, J = 5,0 Hz, 2H)

Una mezcla del compuesto **R-36** (440 mg) y 10% Pd/C (100 mg, 50% humedad) en una mezcla de etanol y THF (1:1, 10 ml) se agitó bajo $H_2$ (1 atm.) durante la noche. La MS mostró la reducción del enlace doble y la reducción parcial del aldehído. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y el Celite se lavó con ~20 mL de etanol y THF (1: l). Se agregó $NaBH_4$ (92 mg, 2,5 eq.) (¡cuidadosamente!) a este filtrado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó 15 mL de 25% $NH_4OAc$ (¡lentamente!) y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina, se secó sobre $Na_2SO_4$ y el solvente se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel múltiples veces usando DCM-MeOH para proporcionar 380 mg del alcohol levemente impuro **R-37.**

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 7,53 (m, 5H); 6,63 - 6,75 (m, 1H); 6,51 - 6,62 (m, 1H); 4,71 (s, 1H); 3,70 - 3,73 (s, 1H); 3,57 - 3,66 (m, 2H); 3,22 - 3,43 (m,3); 2,58 - 2,77 (m, 3H); 2,39 - 2,54 (m, 1H); 2,20 - 2,37 (m, 1H); 1,56 - 1,76 (m, 3H); 1,25 - 1,47 (m, 1H); 1,04 - 1,21 (m, 1H); 0,74 - 1,03 (m, 2H); 0,46 - 0,62 (m, 2H); 0,11 - 0,32 (m, 2H)

Se agregó hidruro de sodio (0,109 g, 10 eq.) a una solución helada de **R-37** (0,125 g, 1 eq.) en DMF (anhidro, 5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 30 minutos y se agregó bromuro de bencilo (0,133 mL, 4 eq.). La mezcla resultante se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue desactivada con agua helada y se extrajo con cloroformo. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendo con gradiente de diclorometano en metanol (0-100%) para obtener el **Compuesto 51** (0,099 g, 66% rendimiento). La base libre fue convertida a su sal de HCl al tratar una solución de diclorometano de la base libre con HCl 1M en éter.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,79 (br.s, 1H); 7,16 - 7,41 (m,10); 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,92 (s, 1H); 3,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,30 - 3,46 (m,

3H); 3,15 - 3,29 (m, 3H); 2,80 - 3,09 (m, 5H); 1,80 - 2,02 (m, 2H); 1,46 - 1,59 (m, 1H); 1,18 - 1,44 (m, 2H); 0,58 - 0,78 (m, 3H); 0,47 - 0,58 (m, 1H); 0,32 - 0,45 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 548 $[M + H]^+$ (Calculado: 547).

De manera similar se preparó **N-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Compuesto 62)** de **R-10** utilizando bromuro de 4-bromobencilo, seguido por conversión del bromuro de arilo a la anilina y posterior reacción de la anilina con 5 equiv.. De cloruro de sulfonil metano. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) proporcionó el compuesto **62** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (br.s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 - 3,81 (m, 1H), 3,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 9H), 2,93 - 3,07 (m, 3H), 2,66 (dd, J = 11,8, 5,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,37 (m, 5H), 1,63 - 1,72 (m, 1H), 1,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,52 (m, 3H), 0,99 - 1,21 (m, 1H), 0,68 - 0,86 (m, 2H), 0,34 - 0,53 (m, 2H), 0,03 - 0,16 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 673 $[M + H]^+$ (Calculado: 672).

De manera similar se preparó **N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida (Compuesto 72)** de **R-101** utilizando bromuro de 3-bromobencilo, seguido por conversión del bromuro de alilo a la anilina, posterior reacción de la anilina con cloruro de acetilo y degradación final del grupo *p*-metoxibencilo por TFA. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) seguido por la formación de la sal HCl proporcionó la **sal HCl del** compuesto **72** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 10,03 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,67 (bs, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,41 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,48 (t, J = 12,36 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,61 (dd, $J_1$ = 9,06 Hz, $J_2$ = 3,57 Hz, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,28-3,41 (m, 2H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,70-3,02 (m, 4H), 2,18-2,42 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,56 (dd, $J_1$

= 14,01 Hz, $J_2$ = 5,49 Hz, 1H), 1,02-1,46 (m, 4H), 0,58-0,74 (m, 3H), 0,47-0,58 (m, 1H), 0,32-0,42 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 545 $[M + H]^+$ (Calculado: 544).

De manera similar se preparó **N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)benzamida (Compuesto 74)** de **C** utilizando bromuro de 3-bromobencilo, seguido por conversión del bromuro de alilo a la anilina, posterior reacción de la anilina con cloruro de benzoílo y degradación final del grupo *p*-metoxibencilo por TFA. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) seguido por la formación de la sal HCl proporcionó la **sal HCl** del compuesto **74** como un sólido blanco.
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 10,30 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,61 (bs, 1H), 7,91-7,97 (m, 3H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,54 (dd, $J_1$ = 9,06 Hz, $J_2$ = 3,57 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 3,64 (dd, $J_1$ = 9,06 Hz, $J_2$ = 3,57 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 9,06 Hz, 1H), 3,13-3,42 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,70-3,00 (m, 4H), 2,18-2,47 (m, 3H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,58 (dd, $J_1$ = 13,44 Hz, $J_2$ = 4,95 Hz, 1H), 0,95-1,46 (m, 4H), 0,42-0,71 (m, 3H), 0,29-0,40 (m, 1H).
LC/MS, *m/z* = 607 $[M + H]^+$ (Calculado: 606).

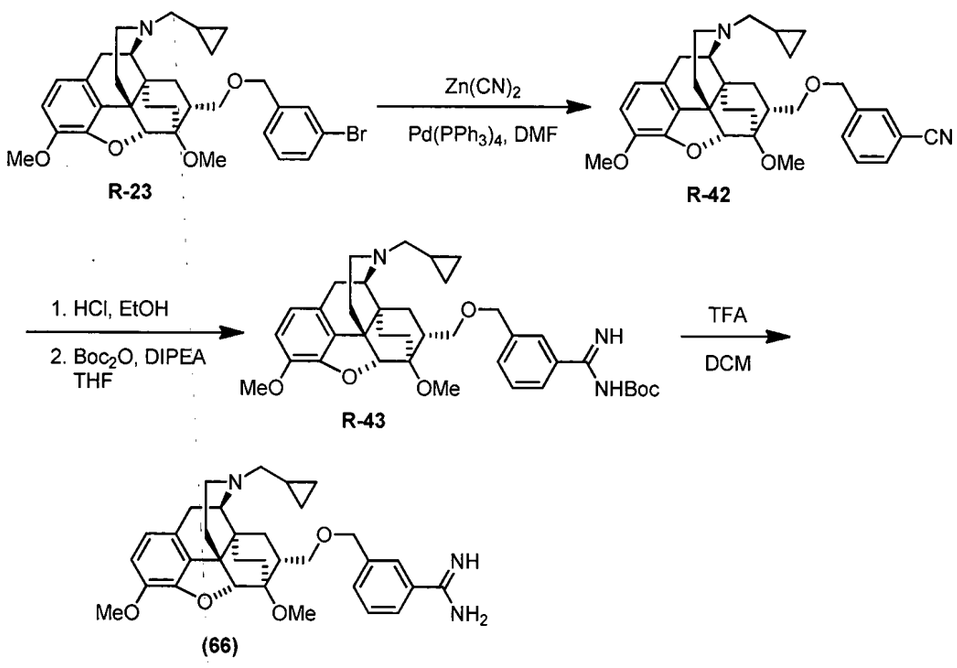
De manera similar se preparó **1-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-3-metilurea (Compuesto 91)** de **R-101** utilizando bromuro de 3-bromobencilo, seguido por conversión del bromuro de alilo a la anilina, posterior reacción de la anilina con metil isocianato y degradación final del grupo *p*-metoxibencilo por TFA. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) seguido por la formación de sal HCl proporcionó la **sal HCl** del compuesto **91** como un sólido blanco.
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (bd, J = 7,98 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,44 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,54 (d, J =7,95 Hz, 1H), 6,13 (q, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,45 (dd, 2H), 3,89 (d, J = 6,87 Hz, 1H), 3,61 (dd, $J_1$ = 8,79 Hz, $J_2$ = 3,30 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 8,79 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,14-3,28 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 2,62 (d, J = 4,68 Hz, 3H), 2,18-2,44 (m, 2H), 1,80-

1,90 (m, 1H), 1,56 (dd, $J_1$ = 13,47 Hz, $J_2$ = 6,06 Hz, 1H), 1,02-1,44 (m, 4H), 0,56-0,72 (m, 3H), 0,44-0,54 (m, 1H), 0,32-0,42 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 560 $[M + H]^+$ (Calculado: 559).

## EJEMPLO 22

**3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzimidamida (Compuesto 66)**




Una solución de **R-23** (101 mg, 0,174 mmol, 1 equiv.), cianuro de zinc (60 mg, 0,512 mmol, 3 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg) en DMF (4 mL) se calentó a 120°C por 40 horas bajo argón. La reacción se detuvo con agua se extrajo con EtOAc. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc /DCM 0-30%) proporcionó 91 mg de **R-42**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 7,67 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,45(t, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (dd, $J$ = 8,8,

3,8 Hz, 1H), 3,53 (t, $J$ =8,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,06-2,94 (m, 3H), 2,66 (dd, $J$ = 11,8 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,36-2,12(m, 5H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,52-1,33 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,86-0,68 (m, 2H); 0,53-0,42(m, 2H); 0,12-0,07 (m, 2H).

A una solución de **R-42** (91 mg, 0,173 mmol, 1 equiv.) en THF (10 mL) se agregó LHMDS (0,35 mL, 1M en THF, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se agregó cloruro de hidrógeno (2 mL, 2,5 M en EtOH). La mezcla se mantuvo a 0°C durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo se particionó entre DCM y hidróxido de amonio concentrado. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la concentración, se aislaron 46 mg del **compuesto 66** crudo. A una solución del **compuesto 66** crudo (26 mg, 0,048 mmol) y DIPEA (0,1 mL) en THF (5 mL) se agregó anhídrido Boc- (20 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Después de la concentración, el residuo se particionó entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, 0-3% MeOH/DCM) proporcionó 20 mg de **R-43**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, $J$ = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (t, $J$ = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 4,64-4,49 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (dd, $J$ = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 3,51 (t, $J$ =8,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,03-2,92 (m, 3H), 2,64 (dd, $J$ = 12,1 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,36-1,98 (m, 6H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,48-1,32 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,89-0,65 (m, 2H); 0,50-0,42(m, 2H); 0,12-0,04 (m, 2H).

A una solución de **R-43** (20 mg) en DCM (10 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se trituró con DCM/hexanos (1:3). El sólido se suspendió en ACN luego se diluyó con agua. La solución se liofilizó durante la noche y proporcionó 15 mg de la **sal del TFA del** compuesto **66** como un sólido blanco.

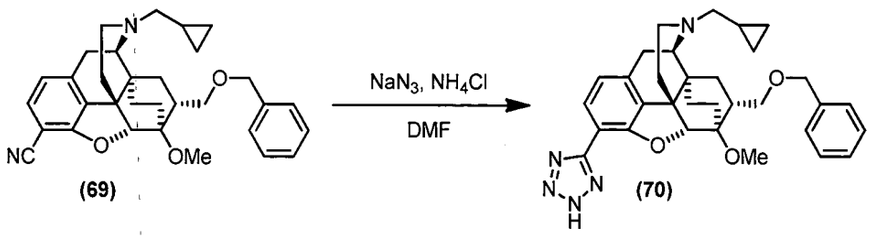
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,33 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 8,46 (bs, 1H), 7,77-7,55(m, 4H), 6,88 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,64-4,56 (m, 2H), 3,88 (d, $J$ = 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (dd, $J$ = 9,1Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,53 (t, $J$ =9,3 Hz, 1H), 3,41-3,25

(m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,01-2,69 (m, 4H), 2,32-2,16 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,48-0,98(m, 5H), 0,72-0,55 (m, 2H); 0,49-0,34 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 544 $[M + H]^+$ (Calculado: 543).

## EJEMPLO 23

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 70)**



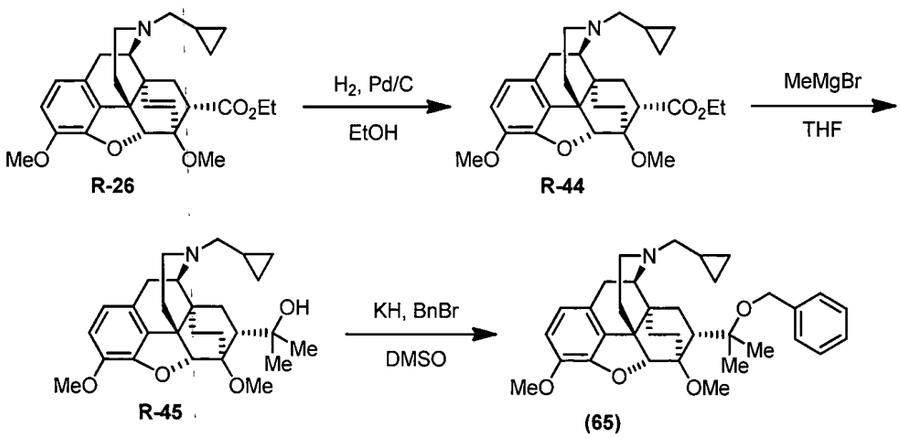

Una mezcla del compuesto **69** (100 mg, 0,2 mmol), $NaN_3$ (280 mg, 4,0 mmol) y $NH_4Cl$ (226 mg, 4,0 mmol) en DMF (anhidro, 3 mL) se calentó a 90°C en un reactor de microonda por 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) seguido por la formación de la sal HCl para proporcionar la sal **HCl** del **compuesto 70** como un sólido blanco.

$^1H$ NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 7,79 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 7,26-7,39 (m, 5H), 6,93 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,87 (bs, 1H), 3,62 (dd, $J_1$ = 9,36 Hz, $J_2$ = 4,14 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 9,06 Hz, 1H), 3,10-3,45 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,67-3,02 (m, 4H), 2,25-2,45 (m, 2H), 1,85-1,98 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,23-1,41 (m, 2H), 1,0-1,18 (m, 2H), 0,54-0,72 (m, 3H), 0,42-0,52 (m, 1H), 0,30-0,41 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 540 $[M + H]^+$ (Calculado: 539).

## EJEMPLO 24

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 65)**




Una solución de **R-26** (1,02 g, 2,26 mmol) en EtOH (50 mL) se purgó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Se agregó Paladio sobre carbono (10%, 200 mg) y la suspensión resultante se evacuó y se burbujeó con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se evacuó y se burbujeó con nitrógeno y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) para proporcionar 877 mg de **R-44**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,06-2,83 (m, 4H), 2,62 (dd, J = 5,3 y 11,5 Hz, 1H), 2,36-2,21 (m, 4H), 2,05-1,95 (m,1H), 1,85-1,64 (m, 3H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,77-0,71 (m 2H), 0,48-0,46 (m, 2H), 0,09-0,07 (m, 2H).

Una solución de **R-44** (380 mg, 0,309 mmol) en THF (10 mL) se agitó a 0°C. Se agregó gota a gota una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en dietil éter (1,4 mL, 4,19 mol, 5 equiv.) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después que se completó la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se detuvo con una solución de $NH_4Cl$ acuosa saturada. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron

($Na_2CO_3$), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar 186 mg de **R-45**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 3H), 2,08-1,62 (m, 5H), 1,37 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,84-0,73 (m, 2H), 0,51-0,43 (m, 2H), 0,12-0,08 (m, 2H).

Se agregó hidruro de potasio (suspensión al 30% en aceite mineral, 701 mg, 5,26 mmol, 10 equiv.) a una solución de **R-45** (231 mg, 0,526 mmol) en DMSO anhidro (10 mL) se agitó a 5°C. La suspensión se dejó agitar a temperatura ambiente por 15 minutos y se agregó gota a gota bromuro de bencilo (719 mg, 4,2 mmol, 8 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 días. La reacción se detuvo por adición de agua-hielo se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) seguido por la formación de la sal HCl proporcionando la sal **HCl** del compuesto **65** como un sólido blanco.

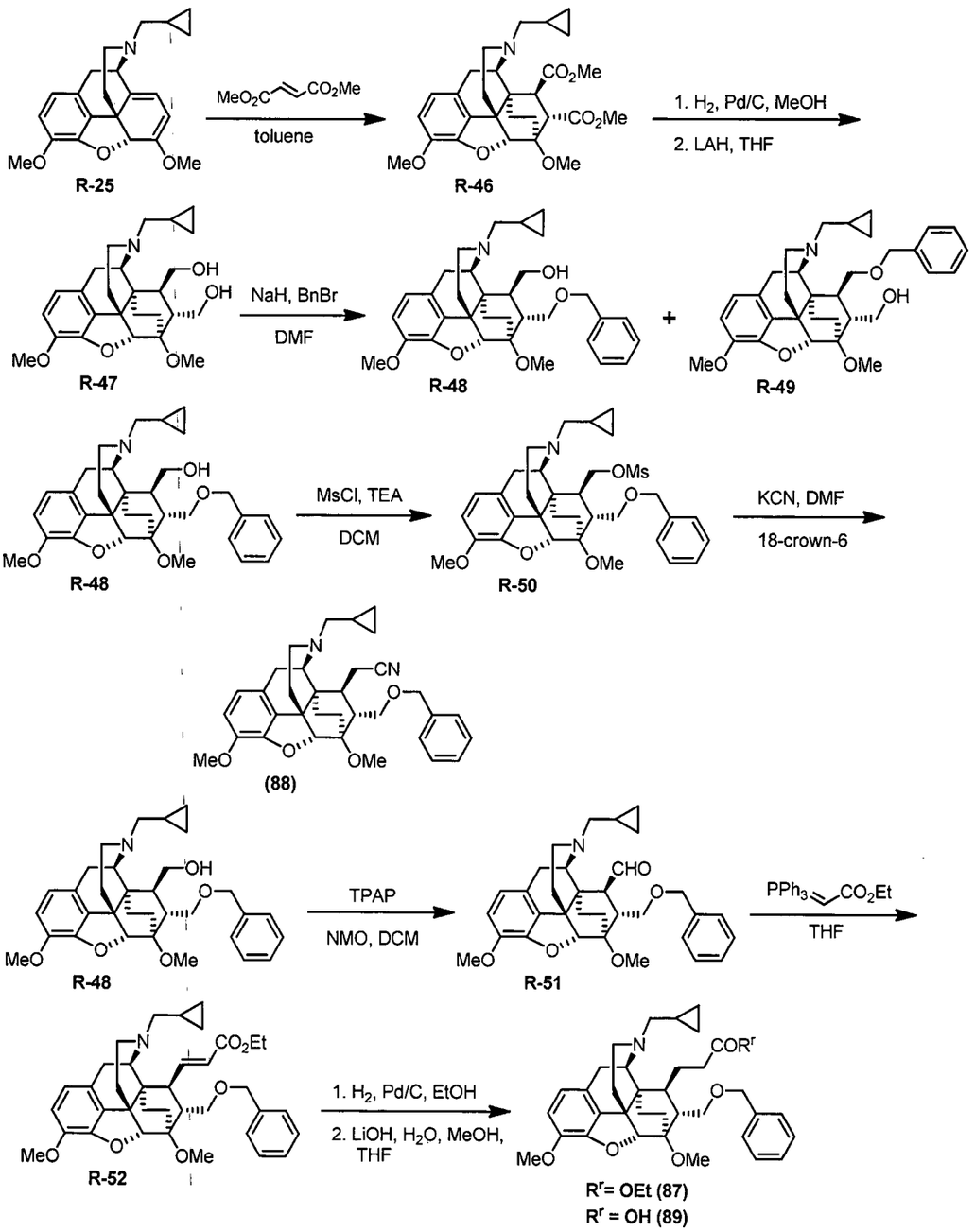
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,37-7,24 (m, 5H), 6,68 (d, J = 8,2 HZ, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 HZ, 1H), 4,55-4,41 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,03 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,97 (d, J= 18,4 Hz, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 4,7 y 11,6 Hz, 1H), 2,41-2,21 (m, 4H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 7H), 1,15-1,03 (m, 1H), 0,87-0,76 (m, 1H), 0,71-0,62 (m, 1H), 0,53-0,46 (m, 2H), 0,12-0,09 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 530 $[M + H]^+$ (Calculado: 529).

## EJEMPLO 25

**2-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)-acetonitrilo (Compuesto 88); 3-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)propanoato de etilo (Compuesto 87); ácido 3-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,-**

**5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)propanoico (Compuesto 89); y 3-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-5-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)propanoato de etilo (Compuesto 92)**



Una mezcla de **R-25** (3,5 g, 10,0 mmol), dimetil fumarato (7,2 g, 50,0 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La solución clara resultante se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc/DCM 0-100%) para proporcionar 3,1 g de **R-46**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 6,61 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,05 (dd, $J$ = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 5,57 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 4,92 (d, $J$ = 1,7 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,00 (d, $J$ = 6,3 Hz, 1H), 3,81 (s., 3H), 3,80 (s., 3H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,11 (d, $J$ = 18,4 Hz, 1H), 2,94 (d, $J$ = 5,8 Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 3H), 2,24 (dd, $J$ = 12,7, 7,1 Hz, 1H), 1,74 (m, 1H); 0,8 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).

Una solución de **R-46** (3,05 g, 6,2 mmol) en MeOH (40 mL) se purgó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Se agregó Paladio sobre carbono (10%, 20 mg) y la suspensión resultante se evacuó y se burbujeó con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 psi en un aparato Parr durante la noche. La mezcla se evacuó y se burbujeó con nitrógeno, y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se suspendió en tolueno y se evaporó. El material crudo se disolvió en THF (30 mL, anhidro), se enfrió a una temperatura de baño de hielo y se agregó gota a gota LAH (24,8 mL, solución en THF 1M). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (2horas). La mezcla se detuvo con solución acuosa de $NH_4Cl$ al 25%, se extrajo con cloroformo, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y concentró para proporcionar 2,6 g de **R-47** crudo como una espuma incolora. Este material se utilizó en forma directa en la etapa siguiente.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 6,73 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 4,81 (d, $J$ = 2,0 Hz, 1H), 4,00-3,80 (m, 3H), 3,87 (s., 3H), 3,71-3,50 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,01 (d, $J$ = 18,7 Hz, 1H), 2,90 (dd, $J$ = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,43-16 (m, 5H), 1,66-1,41 (m, 6H), 1,17 (m, 1H), 0,89-0,69 (m, 2H); 0,51 (m, 2H), 0,09 (m, 2H).

Se agregó hidruro de sodio (0,75 g, 18,7 mmol) a una solución fría con hielo de **R-47** (2,1 g, 4,7 mmol) en THF (anhidro, 100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura del baño de hielo y se agregó una solución de bromuro bencilo (0,5 mL, 4,2 mmol) en THF (20 mL)

gota a gota durante 30 minutos. La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se detuvo con agua enfriada con hielo, se extrajo con cloroformo, se secó con ($Na_2SO_4$), se filtró y concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar 0,42 g de **R-48** y 0,30 g de **R-49** como aceites incoloros los cuales, en reposo se convirtieron en sólidos blancos

**R-48**

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,44-7,26 (m, 5H), 6,68 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 4,82 (d, $J$ = 1,9 Hz, 1H), 4,65 (d, $J$ = 12,1 Hz, 1H), 4,58 (d, $J$ = 12,1 Hz, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,56 (dd, $J$ = 14,9, 5,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (d, $J$ = 12,1, 6,6 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,99 (d, $J$ = 18,4 Hz, 1H), 2,77 (dd, $J$ = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 2,43-2,15 (m, 5H), 1,72-1,21 (m, 4H), 0,87 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).

**R-49**

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,37-7,21 (m, 5H), 6,69 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 4,65 (d, $J$ = 12,0 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,52 (d, $J$ = 12,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (dd, $J$ = 8,0, 3,3 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 4H), 3,14 (d, $J$ = 6,6 Hz, 1H), 2,93 (d, $J$ = 18,4 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,62-1,20 (m, 4H), 0,61 (m, 2H), 0,33 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (59 µL, 0,76 mmol) a una solución enfriada con hielo de **R-48** (203 mg, 0,38 mmol) y TEA (160 µL, 1,14 mmol) en DCM (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado a la temperatura del baño de hielo, se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró para proporcionar 286 mg de **R-50** como una goma amarilla pálida. Este material se utilizó de manera directa en la etapa siguiente.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,44-7,25 (m, 5H), 6,69 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (d, $J$ = 1,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (d, $J$ = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 4,35 (d, $J$ = 9,6, 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (dd, $J$ = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 3,67 (dd, $J$ = 9,3, 3,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H),

3,32-3,19 (m, 2H), 2,99 (d, $J$ = 18,4 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,34-21,18 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 1,52-1,24 (m, 5H), 0,69 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).

Se agregó cianuro de potasio (220 mg, 4,0 mmol) a una solución de **R-50** (266 mg, 0,44 mmol) y 18-Corona-6 (52 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microonda a 90°C por 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar 36 mg del compuesto **88** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,42-7,26 (m, 5H), 6,69 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 4,88 (d, $J$ = 1,9 Hz, 1H), 4,63 (d, $J$ = 12,1 Hz, 1H), 4,55 (d, $J$ = 12,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,99 (d, $J$ = 18,4 Hz, 1H), 2,65 (dd, $J$ = 16,7, 5,5 Hz, 1H), 2,58-2,15 (m, 7H), 1,91 (m, 1H),1,52-1,33 (m, 4H), 0,83 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,11 (m, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 541 $[M - H]^+$ (Calculado: 540).

Se agregó TPAP (17 mg, 0,02 mmol) (Aldrich) a una solución enfriada con hielo de **R-48** (203 mg, 0,38 mmol) y NMO (107 mg, 0,91 mmol) en DCM (anhidro, 5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar 130 mg de **R-51** como una goma amarilla pálida.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 9,97 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 5H), 6,70 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,57 (d, $J$ = 11,8 Hz, 1H), 4,47 (d, $J$ = 11,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, $J$ = 6,6, 2,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (dd, $J$ = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 3,55 (d, $J$ = 6,6 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,04 (d, $J$ = 18,4 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,49-2,19 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,11 (m, 2H).

Una mezcla de **R-51** (130 mg, 0,25 mmol) y 2-(trifenilfosforaniliden) acetato de etilo (261 mg, 0,75 mmol) en THF (6 mL) se calentó a reflujo por 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa

(sílica gel, EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar 140 mg de **R-52** como una goma incolora.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,42-7,21 (m, 5H), 7,03 (dd, *J* = 15,4, 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,99 (d, *J*= 15,4 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (dd, *J* = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (dd, *J* = 9,3, 3,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,34-2,08 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,54-1,31 (m, 4H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,07 (m, 2H).

Una solución de **R-52** (140 mg, 0,23 mmol) en EtOH (20 mL) se purgó con nitrógeno y se evacuó tres veces. Se agregó paladio sobre carbono (10%, 25 mg) y la suspensión resultante se evacuó y burbujeó con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a 45 psi en un aparato Parr por 5 horas. La mezcla se evacuó y burbujeó con nitrógeno, y se filtró a través de un Celite®. El filtrado se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar 145 mg del compuesto **87** como una goma incolora.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,42-7,21 (m, 5H), 6,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 11,3, 5,5 Hz, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,56-1,29 (m, 4H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,83 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 602 $[M - H]^+$ (Calculado: 601).

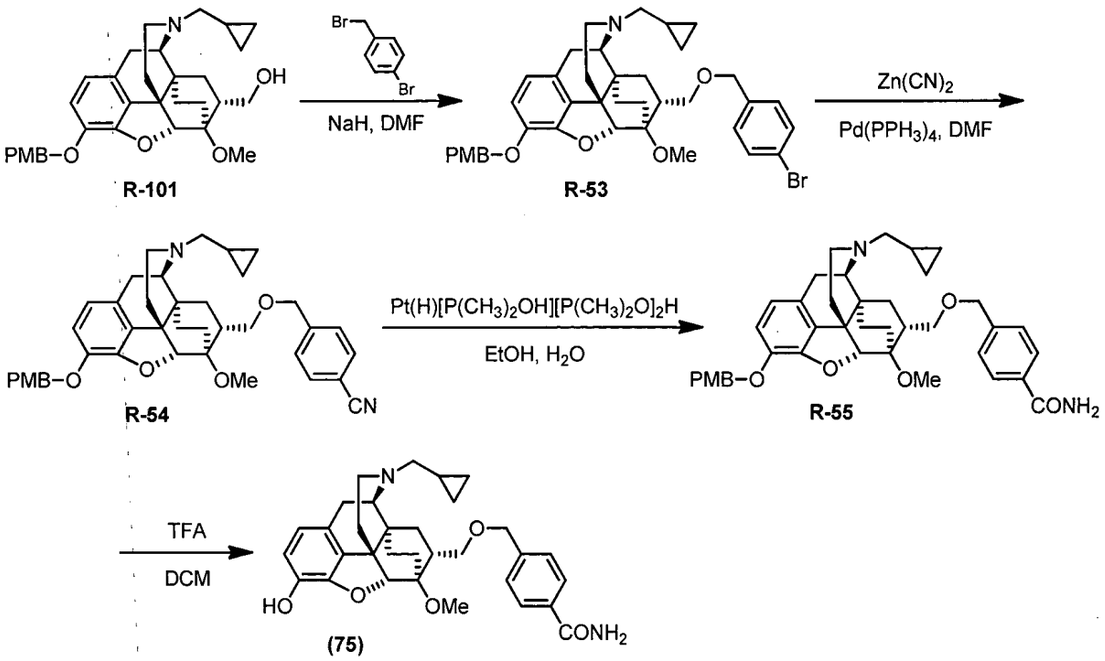
Se agregó hidróxido de litio monohidrato (13 mg, 0,3 mmol) a una solución del compuesto **87** (125 mg, 0,2 mmol) en THF:MeOH:agua (3:1:1, 5 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con cloroformo y se saturó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con cloroformo. El extracto orgánico combinado se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) para proporcionar 104 mg del compuesto **89** como una espuma incolora.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 11,97 (bs, 1H), 7,42-7,21 (m, 5H), 6,72 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,90 (d, $J$ = 18,4 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28-2,05 (m, 5H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,52-1,02 (m, 5H), 0,83 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 574 $[M - H]^+$ (Calculado: 573).

De manera similar se oxidó **R-50** con TPAP, se hizo reaccionar con 2-(trifenilfosforaniliden) acetato de etilo se hidrógenó para preparar el **compuesto 92.**
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,34-7,21 (m, 5H), 6,68 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,56 (d, $J$ = 12,1, 1H), 4,47 (d, $J$ = 12,1, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (dd, $J$ = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,93 (d, $J$ = 18,3 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 2H), 2,40-2,01 (m, 7H), 1,81 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 4H), 1,25 (t, $J$ = 7,1 Hz, 3H), 0,59 (m, 2H), 0,34 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 602 $[M - H]^+$ (Calculado: 601).

## EJEMPLO 26

**4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamida (Compuesto 75)**




Se agregó hidruro de sodio (0,070 g, 1,74 mmol) a una solución enfriada con hielo de **R-101** (0,158 g, 0,29 mmol) en DMF (anhidro, 3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar por 30 minutos y se agregó bromuro de 4-bromobencilo (0,147 g, 0,58 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con hielo y se extrajo con cloroformo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) para proporcionar 180 mg de **R-53**.
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,49 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 - 3,78 (m, 1H), 3,45 - 3,58 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,88 - 3,08 (m, 3H), 2,59 - 2,71 (m, 1H), 2,00 - 2,37 (m, 6H), 1,59 - 1,74 (m, 1H), 1,32 - 1,52 (m, 3H), 0,98 - 1,19 (m, 1H), 0,64 - 0,89 (m, 2H), 0,37 - 0,56 (m, 2H), 0,09 (d, 2H).

Una suspensión de **R-53** (0,18 g, 0,26 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,09 g, 0,78 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,026 mmol) en DMF (6 mL) se calentó a 120°C por 40 horas bajo nitrógeno. La reacción se detuvo por la adición de agua y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido por salmuera. El crudo, después de la evaporación del solvente, se

purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-3%) para proporcionar 125 mg de **R-54**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,55 - 7,68 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,79 (br.s, 4H), 3,49 - 3,62 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,92 - 3,06 (m, 3H), 2,59 - 2,71 (m, 1H), 1,97 - 2,40 (m, 6H), 1,61 - 1,76 (m, 2H), 1,28 - 1,57 (m, 3H), 0,91 - 1,17 (m, 1H), 0,65 - 0,87 (m, 2H), 0,39 - 0,56 (m, 2H), 0,09 (d, 2H).

Una mezcla de **R-54** (125 mg, 02 mmol), $Pt(H)[P(CH_3)_2OH][P(CH_3)_2O]_2H$ (5 mg) (Aldrich) (*Tetrahedron Lett., 1995*, **36**, 8657) y EtOH-agua (20 mL, 1/1) se calentó a reflujo por 18 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido por salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El material crudo después de la evaporación del solvente se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-5%) para proporcionar 89 mg de **R-55**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,96 - 6,21 (m, 1H), 5,56 - 5,89 (m, 1H), 5,10 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,51 - 4,67 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,48 - 3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,91 - 3,07 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 11,8, 4,7 Hz, 1H), 1,95 - 2,38 (m, 6H), 1,35 - 1,50 (m, 4H), 1,02 - 1,14 (m, 1H), 0,65 - 0,87 (m, 2H), 0,40 - 0,54 (m, 2H), 0,03 - 0,14 (m, 2H).

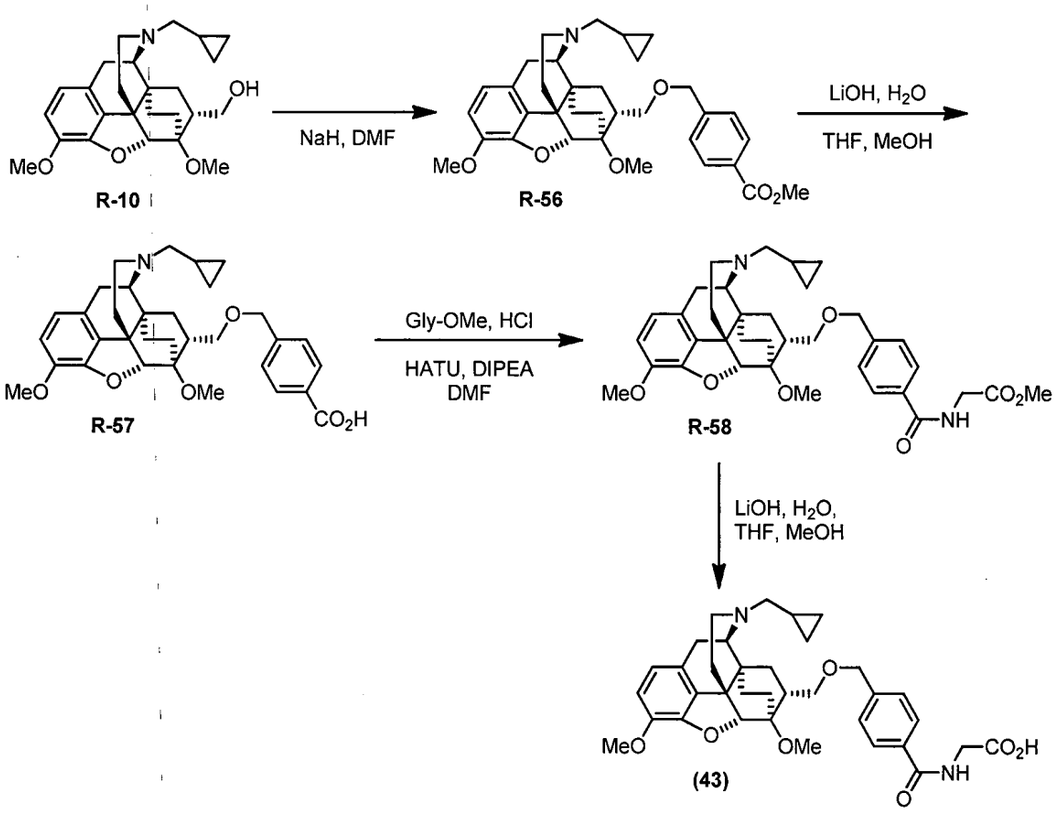
A una solución de **R-55** (0,089 g, 0,14 mmol) en DCM (50 mL) se agregó TFA (0,8 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se detuvo por la adición de amoníaco acuoso al 50% y la capa acuosa se extrajo con DCM. El residuo, después de la evaporación del solvente, se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-8%) para proporcionar 51 mg del compuesto **75**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 26,7 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,66 - 3,83 (m, 1H), 3,40 - 3,60 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,92 - 3,06 (m, 3H), 2,57 - 2,73 (m, 1H), 2,15 - 2,39 (m, 6H), 1,98 - 2,13 (m, 1H), 1,29 - 1,51 (m, 3H), 0,93 - 1,16 (m, 1H), 0,62 - 0,92 (m, 2H), 0,43 - 0,52 (m, 2H), 0,09 (d, J = 5,0 Hz, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 531 $[M - H]^+$ (Calculado: 530).

## EJEMPLO 27

**Acido 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamido)acético (Compuesto 43).**




Se agregó NaH (85 mg, suspensión al 60 % en aceite mineral) a una solución de **R-10** (149 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (6 mL). Después de 5 minutos se agregaron yoduro de potasio (60 mg) y (4-bromometil)benzoato de metilo (210 mg, 0,72 mmol, 2,5equiv.) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua-hielo, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó y el

residuo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel MeOH/DCM, 0-10%) para proporcionar 100 mg de **R-56**.

**Se disolvió R-56** (77 mg) en THF/MeOH/$H_2O$ (8 ml, 2/1/1, v/v/v). A esta solución se agregó LiOH- $H_2O$ (25 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) para proporcionar 21 mg como la sal de litio de **R-57**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,99(m, 2H), 7,19-7,02(m, 2H), 6,68 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 6,53(d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 4,52-4,33 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,46-3,22 (m, 4H), 3,15-2,86 (m, 3H), 2,84-2,65 (m, 1H), 2,50-1,95 (m, 7H), 1,68-1,52 (m, 1H), 1,43-1,30(m, 4H), 1,15-0,60 (m, 3H), 0,50-0,35 (m, 2H), 0,10-0,02 (m, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 546 $[M + H]^+$ (Calculado: 545).

Una suspensión de **R-57, litio sal** (18 mg, 0,077 mmol) en DCM (2 mL) se trató con HCl 1N en éter a 0°C. Después de la concentración, el residuo se disolvió en DMF (2 mL). A esta solución se agregó DIPEA (36 µL) y HATU (28 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se agregó sal de metil éster de glicina HCl (8,2 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua y luego se extrajo con DCM. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$.

La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc /DCM 0-50%) entregó 7,8 mg de **R-58**.

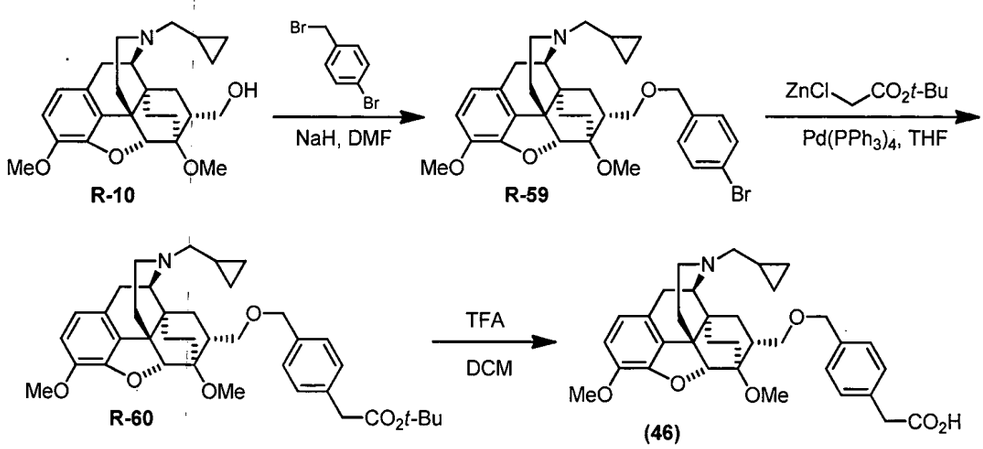
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,63(bt, J = 4,5Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,25 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,86(s, 3H), 3,78(s, 3H), 3,75 (dd, J = 3,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,52 (t, J=9,1 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,05-2,95(m, 3H), 2,70-2,60(m, 1H), 2,38-1,98(m, 6H), 1,70-1,62(m, 2H), 1,48-1,32(m, 3H), 1,14-1,11(m, 1H), 0,82-0,71 (m, 2H), 0,51-0,46(m, 2H), 0,11-0,05 (m, 2H).

Se disolvió **R-58** (7,8 mg) en THF/MeOH/$H_2O$ (4 ml, 2/1/1, v/v/v). A esta solución se agregó LiOH. $H_2O$ (2 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el sólido se trituró con DCM/MeOH (10/1, v/v) luego se filtró. El filtrado limpio se concentró y proporcionó 7 mg como la sal de litio del compuesto **43**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ: 7,78 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,73 (bt, J = 4,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,25Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 4,56-4,50 (m, 3H), 3,75 (s, 3 H), 3,62 (dd, J = 3,9 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,98 – 2,71 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 4H), 2,14 - 1,95 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 1H), 1,36-0,95 (m, 5H), 0,82 - 0,70 (m, 1H), 0,62 - 0,38 (m, 3H), 0,09 - 0,02 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 601 $[M - H]^+$ (Calculado: 602).

## EJEMPLO 28

**Acido 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-acético (Compuesto 46); y 2-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético (Compuesto 96).**




Se preparó **R-59** de manera análoga **a R-23** (Ejemplo 21) de **R-10** utilizando bromuro de 4-bromobencilo en vez de bromuro de 3-bromobencilo.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,45(d, *J*=8,5, 2H), 7,22 d, *J*=8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (dd, *J* = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 9,1, 8,8 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,65 (dd, *J* = 11,8, 5,0 Hz, 1H),

2,36-2,18(m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 3H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,86-0,68 (m, 2H); 0,51-0,43 (m, 2H); 0,12-0,08 (m, 2H).

A una solución de **R-59** (81 mg, 0,14 mmol) en THF (20 mL) se agregó cloruro de [2-(ter-butoxi)-2-oxoetilo]- zinc(II) (4,5 mL, 0,5 M en éter, 2,25 mmol) (Rieke Metals) seguido por $(PPh_3)_4Pd$ (45 mg, 0,039 mmol, 28 mol%) bajo argón. La mezcla se calentó a reflujo por 20 horas bajo argón. La reacción se detuvo enfriada con hielo-agua, se extrajo con EtOAc. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc /DCM 0-50%) proporcionó 45 mg de **R-60**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,41-7,09 (m, 4H), 6,69 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 4,54-4,49 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (dd, $J$ = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 3,52-3,46 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,65 (dd, $J$ = 9,6, 5,8 Hz, 1H), 2,36-2,15(m, 5H), 2,09-2,02 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,82-0,68 (m, 2H); 0,51-0,43 (m, 2H); 0,12-0,08 (m, 2H).

A una solución de **R-60** (45 mg, 0,073 mmol) en DCM (15 mL) se agregó gota a gota TFA (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La solución se concentró y el residuo se particionó entre DCM y $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) seguido por la formación de la sal HCl entregó 11,4 mg de la sal **HCl** del compuesto **46** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,66(bs, 1H), 7,30(d, $J$=8,0, 2H), 7,23 (d, $J$=8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 4,75(s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,89(d, $J$=6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 3H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 5H), 3,01-2,71 (m, 4H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,60-1,35 (m, 2H), 1,32-1,02 (m, 3H), 0,71-0,53 (m, 3H), 0,52-0,32 (m, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 560 $[M + H]^+$ (Calculado: 559).

De manera similar se preparó el **ácido 2-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acético (Compuesto 96)** utilizando **R-23** en vez de **R-10**. La

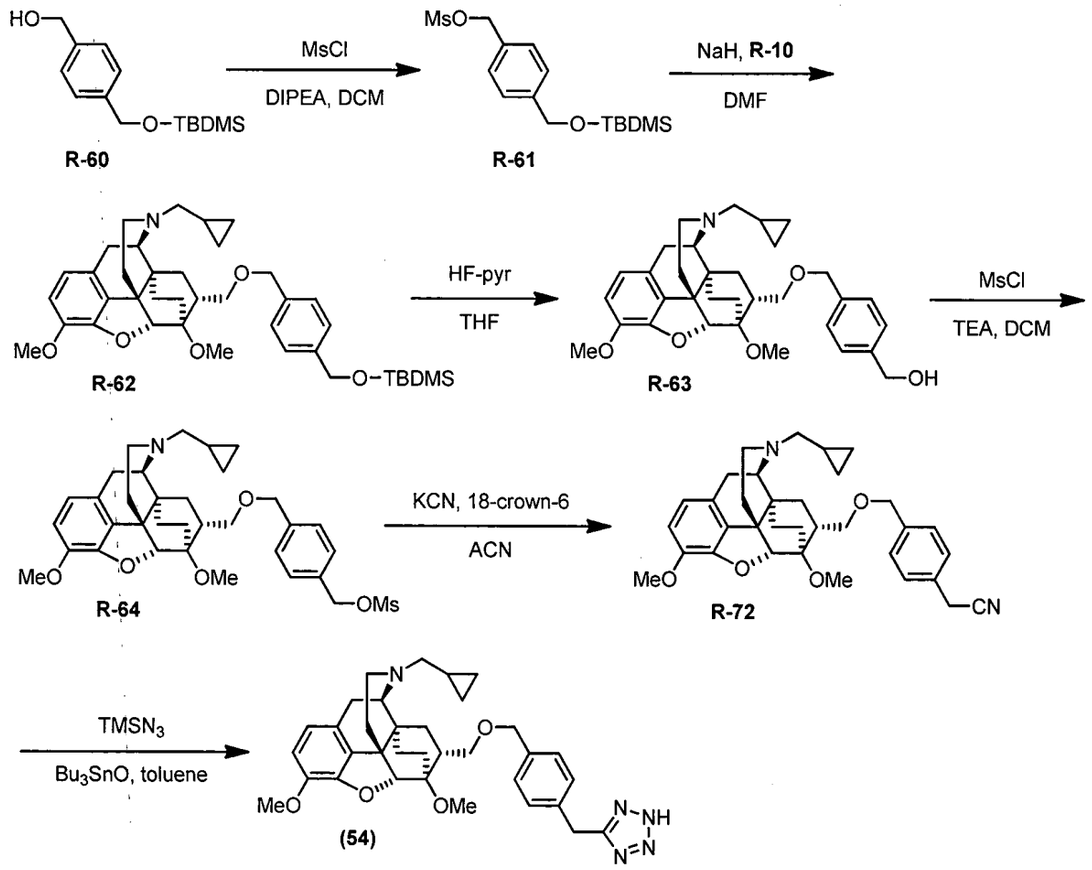
purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-10%) proporcionó el compuesto **96**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,71(bs, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,71 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 4,79(s, 1H), 4,36-4,30 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 4H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,89-2,70 (m, 1H), 2,65-2,31 (m, 3H), 1,86 -1,71 (m, 2H), 1,62-1,30 (m, 4H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,83-0,59 (m, 3H), 0,35-0,22 (m, 2H).

LC/MS, $m/z$ = 560 $[M + H]^+$ (Calculado: 559).

## EJEMPLO 29

**(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-(((4-((2H-tetrazol-5-il)metil)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropil-metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 54)**




A una solución de **R-60** (0,52 g, 2 mmol, 1 equiv.) (*Org. Lett.*, 2007, **9**, 1187) y DIPEA (1,0 mL) en DCM (20 mL) se agregó gota a gota MsCl (0,32 mL, 4 mmol, 2 equiv.) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$. Después de la concentración, se obtuvo **R-61**. El material se utilizó en la etapa siguiente sin posterior purificación.

Se agregó NaH (130 mg, suspensión al 60 % en aceite mineral) a una solución de **R-10** (249 mg, 0,6 mmol, 1 equiv.) en DMF anhidro (5 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 0,5 horas. Se agregó **R-61** (545 mg, 1,65 mmol), a 0°C bajo argón y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua-hielo se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se

secaron sobre $MgSO_4$. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-3%) para proporcionar 250 mg de **R-62**.

$^1H$ NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,36-7,29 (m, 4H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,61-4,51(m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,37-2,00 (m, 6H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,11-0,96 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,88-0,69 (m, 2H), 0,51-0,43(m, 2H), 0,09 (s, 6H), 0,06-0,04 (m, 2H).

A una solución de **R-62** (199 mg, 0,3 mmol), en THF (40 mL) se agregó un complejo de fluoruro de hidrógeno -piridina (50 µL) (Aldrich) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 0,5 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se particionó entre DCM y amoníaco acuoso concentrado. La capa acuosa se extrajo con DCM. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-4%) para proporcionar **R-63**.

A una solución de **R-63** (100 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,5 mL) en DCM (15 mL) se agregó gota a gota MsCl (100 µL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la concentración, se obtuvieron 110 mg de **R-64**. El material se utilizó en la etapa siguiente sin posterior purificación.

A una solución de **R-64** (110 mg, 0,18 mmol) en ACN (15 mL) se agregó cianuro de potasio (25 mg, 0,38 mmol) y 18-corona-6 (10 mg, cat. amt.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se detuvo con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-3%) para proporcionar 35 mg de **R-72**.

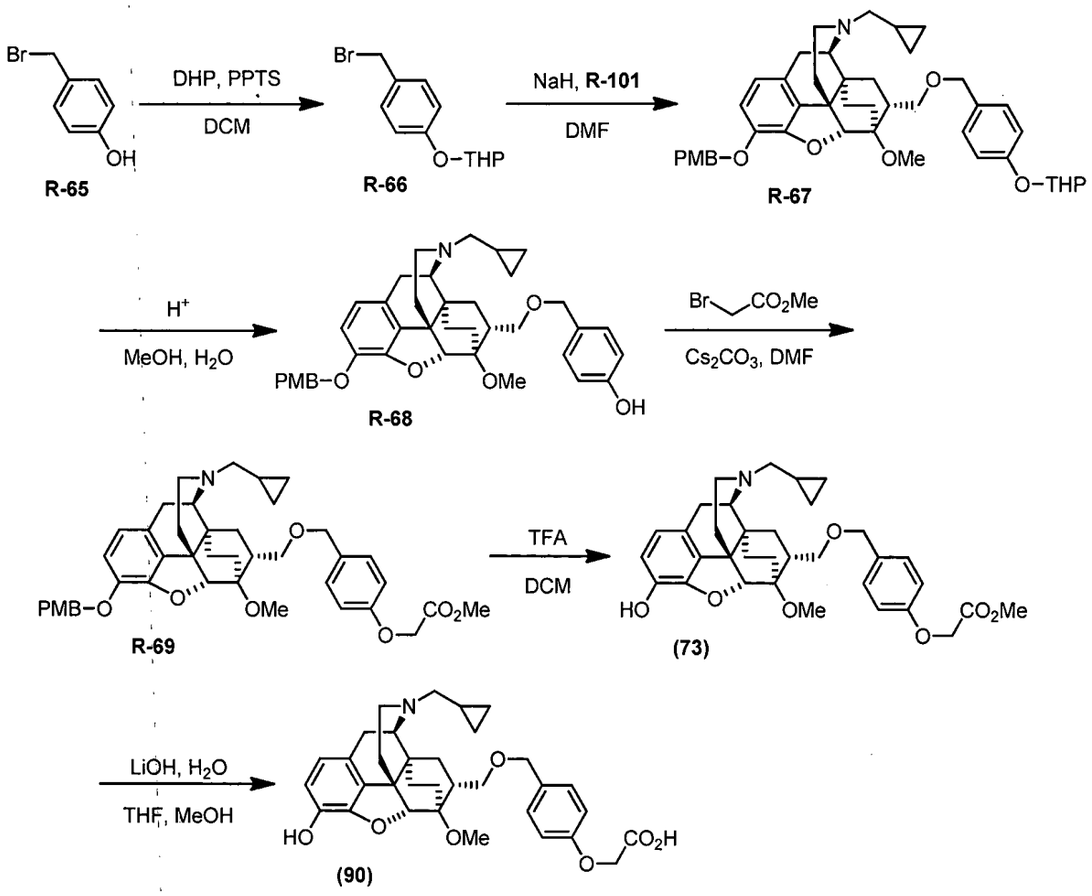
$^1H$ NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,40-7,27 (m, 4H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61-4,48 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,70 (m, 3H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,02-

2,92 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 11,8 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,37-2,00 (m, 6H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,11-1,00 (m, 1H), 0,88-0,68 (m, 2H), 0,51-0,43 (m, 2H), 0,06-0,04 (m, 2H).

Una mezcla de **R-72** (29 mg, 0,05 mmol), azidotrimetilsilano (50 µL, 0,38 mmol) y óxido de dibutil estaño (5 mg, cat. amt.) en tolueno (2 mL) se calentó a 120°C por 8 horas en un reactor de microonda. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel MeOH/DCM, 0-10%) para proporcionar 8 mg del compuesto **54**.
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,17-7,08 (m, 4H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,67 (bs, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,12-2,82 (m, 3H), 2,73 (dd, J = 12,6 Hz, 6,3 Hz, 1H), 2,62-2,45 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,53-1,33 (m, 3H), 1,26-1,11 (m, 1H), 0,89-0,73 (m, 2H), 0,59-0,46 (m, 2H), 0,25-0,13 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 584 $[M + H]^+$ (Calculado: 583).

## EJEMPLO 30

**2-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)-acetato de metilo (Compuesto 73); ácido 2-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metano-benzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético (Compuesto 90); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro-[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 37); (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,-7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 38); 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo (Compuesto 39); y ácido 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético (Compuesto 40)**




Una mezcla de **R-65** (1,34 g, 15,9 mmol) (*J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 1650), 3,4-dihydro-2H-pirano (1,34 g, 15,9 mmol) y sulfonato de *p*-toluen piridinio (0,3 g, catalítico) en DCM (30 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar 0,9 g de **R-66**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,17 - 7,33 (m, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 1H), 6,93 - 7,05 (m, 2H), 5,33 - 5,48 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,81 - 3,98 (m, 1H), 3,53 - 3,66 (m, 1H), 1,90 - 2,11 (m, 1H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,57 - 1,77 (m, 3H).

Se agregó hidruro de sodio (0,065 g, 1,45 mmol) a una solución enfriada con hielo de **R-101** (0,15 g, 0,29 mmol) en DMF (anhidro, 3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar por 30 minutos y se agregó **R-66** (0,155 g, 0,58 mmol). La mezcla

resultante se dejó agitar por 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con hielo, se extrajo con cloroformo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-3%) para proporcionar 0,19 g de **R-67**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,43 (br.s, 2H), 5,04 - 5,19 (m, 2H), 4,52 (s, 5H), 3,85 - 4,00 (m, 2H), 3,79 (br.s, 4H), 3,44 - 3,67 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,86 - 3,05 (m, 3H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 2,12 - 2,38 (m, 5H), 1,92 - 2,11 (m, 3H), 1,80 - 1,90 (m, 4H), 1,55 - 1,75 (m, 8H), 1,36 - 1,50 (m, 3H), 1,02 - 1,16 (m, 1H), 0,62 - 0,91 (m, 2H), 0,41 - 0,54 (m, 2H), 0,09 (m, 2H).

A la solución de **R-67** (0,170 g, 0,24 mmol) en MeOH-agua (60 mL, 2:1) se agregó ácido fórmico (agua solución, 95 % en peso, 5 mL). La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y luego se agregó a amoníaco en agua al 15%. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-5%) para proporcionar 130 mg de **R-68**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 3H), 6,72 - 6,79 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,50 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,88 - 3,07 (m, 3H), 2,61 - 2,71 (m, 1H), 1,99 - 2,36 (m, 8H), 1,57 - 1,71 (m, 2H), 1,36 - 1,49 (m, 4H), 1,00 - 1,14 (m, 1H), 0,66 - 0,86 (m, 2H), 0,44 - 0,52 (m, 2H), 0,06 - 0,14 (m, 2H).

A una solución de **R-68** (0,13 g, 0,21 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,064 g, 0,42 mmol) en DMF (4 mL) se agregó carbonato de cesio (0,2 g, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-5%) entregó 102 mg de **R-69**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 - 7,31 (m, 1H), 6,92 - 7,04 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,02 - 5,19 (m,

2H), 4,64 (s, 2H), 4,46 - 4,56 (m, 3H), 3,79 (m, 8H), 3,46 - 3,57 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,91 - 3,06 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,00 - 2,35 (m, 6H), 1,59 - 1,71 (m, 1H), 1,34 - 1,50 (m, 3H), 0,99 - 1,16 (m, 1H), 0,66 - 0,87 (m, 2H), 0,42 - 0,52 (m, 2H), 0,08 (d, J = 5,0 Hz, 2H).

A una solución de **R-69** (0,085 g, 0,12 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (1,2 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se detuvo por la adición de amoníaco acuoso al 15% y la capa acuosa se extrajo con DCM. El residuo, después de la evaporación del solvente, se purificó por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH/DCM 0-5%) para proporcionar el producto impuro, el cual fue entonces Re-cromatografiado (sílica gel, EtOAc/DCM 0-50%) seguido por la formación de la sal HCl para proporcionar **la sal HCl del compuesto 73** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,30 (s, 1H), 8,75 (br.s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (br.s, 1H), 6,77 - 6,85 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57 - 3,69 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,87 - 3,09 (m, 4H), 2,12 - 2,37 (m, 2H), 1,96 - 2,12 (m, 1H), 1,54 - 1,72 (m, 2H), 1,31 - 1,51 (m, 3H), 0,63 - 0,86 (m, 4H), 0,47- 0,13 (m, J = 7,7 Hz, 2H).
LC/MS, *m/z* = 576 $[M + H]^+$ (Calculado: 575).

A una solución del compuesto **73** (32 mg, 0,056 mmol) en THF/MeOH/$H_2O$ (6 mL, 2/1/1, v/v/v) se agregó LiOH:$H_2O$ (5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con DCM/MeOH (10/1, v/v) y luego se filtró. El filtrado claro se concentró para proporcionar la sal de litio del **compuesto 90**.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,08 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 6H), 6,82 - 6,96 (m, 2H), 6,69 - 6,82 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37 - 4,60 (m, 5H), 3,35 - 3,79 (m, 3H), 3,15 - 3,22 (m, 3H), 2,71 - 2,99 (m, 5H), 2,44 - 2,51 (m, 4H), 1,95 - 2,43 (m, 5H), 1,59 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,27 - 1,42 (m, 6H), 0,39 - 0,73 (m, 3H), 0,06 - 0,27 (m, 2H).
LC/MS, *m/z* = 562 $[M + H]^+$ (Calculado: 561).

De manera similar **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 37)** se preparó a partir de **R-10** utilizando

$PEG_3OMs$ en vez de bromoacetato de metilo. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, 0-30% EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto **37** como un aceite incoloro.

$^1H$ NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,40-4,52 (m, 3H), 4,10-4,13(m, 2H), 3,83-3,89 (m, 5H), 3,63-3,75 (m, 8H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 2H), 2,1-2,35 (m, 5H), 1,65-1,82 (m, 5H), 1,35-1,45 (m, 3H), 1,0-1,15 (m, 1H), 0,64-0,87 (m, 2H), 0,42-0,59 (m, 2H), 0,03-0,14 (m, 1H).

LC/MS, *m/z* = 664 $[M + H]^+$ (Calculado: 663).

De manera similar se preparó **(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,-6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina (Compuesto 38)** de **R-10** utilizando $PEG_5OMs$ en vez de bromoacetato de metilo. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, EtOAc/DCM 0-30%) proporcionó el compuesto **38** como un aceite incoloro.

$^1H$ NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37-4,50 (m, 3H), 4,10-4,13(m, 2H), 3,83-3,87 (m, 5H), 3,63-3,75 (m, 16H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,92-3,03 (m, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 3H), 1,96-2,22 (m, 3H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 3H), 1,00-1,12 (m, 1H), 0,64-0,84 (m, 2H), 0,42-0,51 (m, 2H), 0,05-0,12 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 752 $[M + H]^+$ (Calculado: 751).

De manera similar se preparó **2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato metilo (Compuesto 39)** de **R-10** utilizando bromoacetato de metilo. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, 0-30% EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto **39** como un aceite incoloro.

$^1H$ NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,46-4,51(m, 3H), 3,86(s, 3H), 3,78(s,

3H), 3,70-3,73(m, 1H), 3,46(t, J=8,8 Hz, 1H), 3,36(s, 3H), 2,94-3,00(m, 3H), 2,62-2,68(m, 1H), 2,22-2,31(m, 4H), 2,03-2,05 (m, 1H), 1,62-1,66(m, 2H), 1,38-1,44(m, 3H), 1,04-1,11(m, 1H), 0,71-0,82(m, 2H), 0,46-0,49(m, 2H), 0,07-0,11(m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 590 $[M + H]^+$ (Calculado: 589).

La saponificación del compuesto **39** como para el **compuesto 73** fue seguido por trituración con DCM/MeOH (10/1, v/v) y filtración. El filtrado limpio se concentró para proporcionar la sal de **litio del compuesto 40** como un sólido blanco.

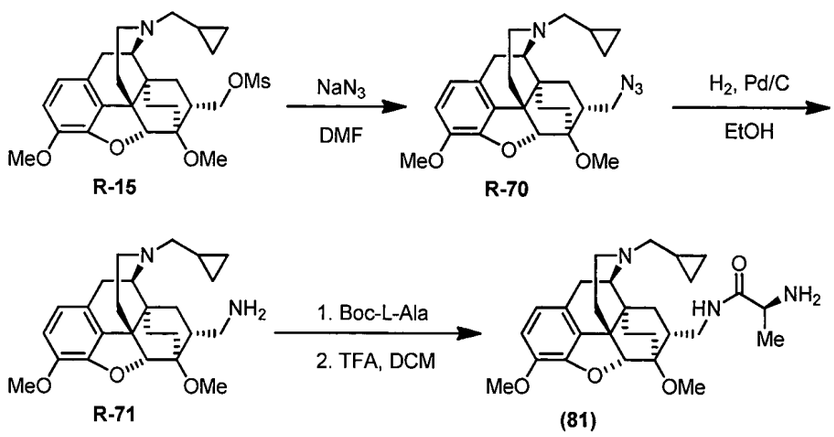
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 7,07 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,22Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,98, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,15-4,33 (m, 3H), 3,83 (s, 3 H), 3,66- - 3,68 (m, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,91 – 2,94 (m, 3H), 2,60 - 2,62 (m, 1H), 2,17 - 2,38 (m, 7H), 1,59 - 1,63 (m, 1H), 1,30 - 1,41 (m, 3H), 1,09 - 1,11 (m, 1H), 0,62 - 0,75 (m,2H), 0,35 - 0,42 (m,2H), 0,02 - 0,08 (m,2H).

LC/MS, *m/z* = 576 $[M + H]^+$ (Calculado: 575).

## EJEMPLO 31

**(*S*)-2-amino-N-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)propanamida**

**(Compuesto 81)**



A una solución de mesilato **R-15** (550 mg, 1,13 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 mL) se agregó azida sódica (220 mg, 3,36 mmol, 3 equiv.). La mezcla se calentó a 65°C por 16 horas. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la concentración se obtuvo **R-70** el cual se utilizó en la etapa siguiente sin posterior purificación.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 6,70 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* = 12,1 Hz, 4,1 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,06-2,92 (m, 3H), 2,65 (dd, *J* = 11,8 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,71-1,461 (m, 1H), 1,58-1,30 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,12-1,00 (m,1H), 0,85-0,68 (m, 2H); 0,51-0,43 (m, 2H); 0,12-0,03 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 437 $[M + H]^+$ (Calculado: 436).

A una solución de **R-70** (398 mg, 0,91 mmol) en MeOH (15 mL) y DCM (3 mL), se agregó Pd/C al 10% (398 mg; 50% humedad). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de $H_2$ por 4 horas, se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación por cromatografía en columna evaporativa (sílica gel, MeOH 1-5% (Con 7% amoníaco)/DCM) entregó **R-71** como un sólido blanco.

$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 6,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,50 (d, J =1,92 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,92-3,13 (m, 4H), 2,53-2,69 (m, 2H), 2,17-2,40 (m, 4H), 2,03 (dt, $J_1$ = 12,63 Hz, $J_2$ =5,76 Hz, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,66 (dd, $J_1$ = 12,90 Hz, $J_2$ =2,46 Hz, 1H), 1,33-1,60 (m, 4H), 0,95-1,11 (m, 2H), 0,67-0,85 (m, 2H), 0,41-0,52 (m, 2H), 0,05-0,12 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 411 $[M + H]^+$ (Calculado: 410).

El **R-71** se acopló a Boc-L-alanina de manera similar a aquel descrito en el Ejemplo 20. La purificación por cromatografía en columna fase reversa ($C_1$8, acetonitrilo/agua 0-95% con TFA al 0,1%,) proporcionó la sal TFA del compuesto **81** como un sólido blanco.

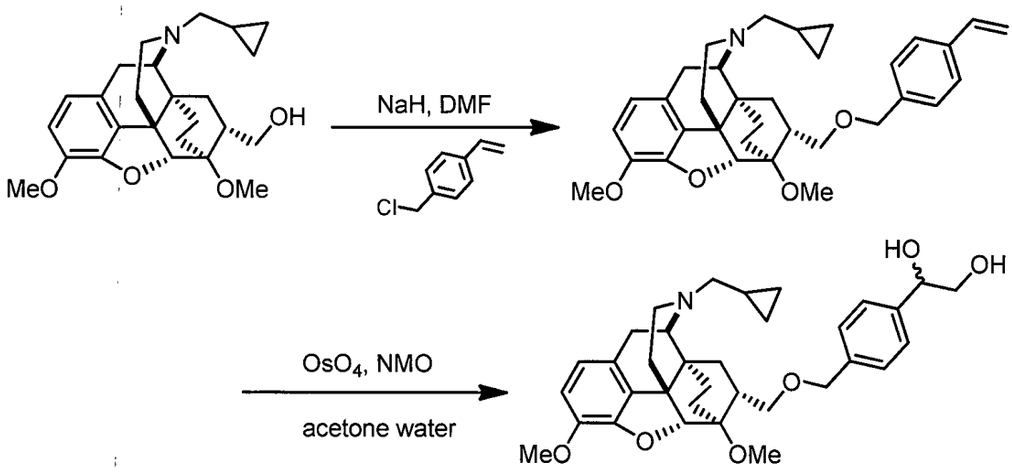
$^1$H NMR $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,70 (bs, 1H), 8,52 (t, J = 5,49 Hz, 1H), 8,12 (bs, 3H), 6,88 (d, J =8,25 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,70-3,88 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,15-3,50 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,68-3,02 (m, 4H), 2,37-2,53 (m, 1H), 2,05-2,23 (m, 2H), 1,83-

1,96 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 3H), 1,37 (d, J =6,84 Hz, 3H), 0,96-1,30 (m, 4H), 0,52-0,75 (m, 3H), 0,34-0,51 (m, 2H).

LC/MS, *m/z* = 482 $[M + H]^+$ (Calculado: 481).

## EJEMPLO 32

**1-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-etano-1,2-diol (Compuesto 97)**




**(97)**

Se agregó NaH (85 mg, suspensión al 60 % en aceite mineral) a una solución de **R-10** (153,2 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) en DMF anhidro (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 0,5 hora. Se agregó cloruro de 4-vinilbencilo (Aldrich) (170 mg, 1,12 mmol, 3 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con hielo-agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego se secaron sobre $MgSO_4$. El crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc en DCM 0-30 %) proporcionando el intermediario estireno.

A una solución del estireno (80 mg, 0,152 mmol) en acetona/agua (6 ml, 5/1, v/v) se agregó tetróxido de osmio (100 µL). Se agregó *N*-óxido de *N*-metilmorfolina.$H_2O$ (NMO-$H_2O$, 26 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 4 horas. La reacción se detuvo con agua y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El crudo se purificó por cromatografía en columna (MeOH en DCM 0-5%) y

proporcionó el **compuesto 97**. La sal HCl se preparó por tratamiento de la base libre con HCl en éter 1M.

$^1$H NMR: $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 8,62 (bs, 1H), 7,32 (d, $J$ = 8,5Hz, 2H), 7,28 (d, $J$ = 8,5 Hz, 2H), 6,75 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,85-4,65(m, 2H), 4,56-4,45 (m, 3H), 3,89 (d, $J$ = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,30 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,42-2,20 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,58-1,12 (m, 7H), 0,72-0,55 (m, 3H), 0,52-0,33 (m, 2H).

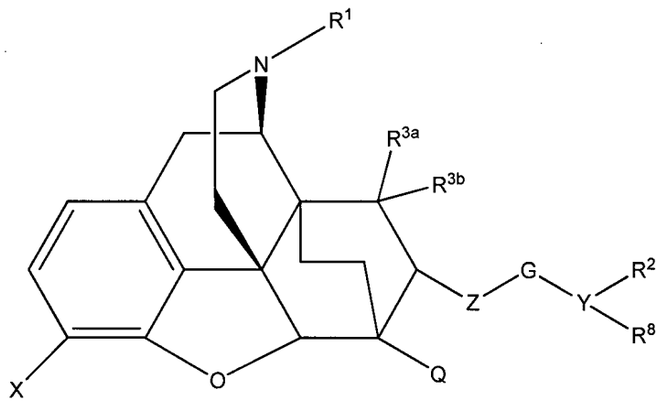
LC/MS, $m/z$ = 562 $[M + H]^+$ (Calculado: 561).

Otras modalidades de la Invención serán evidentes para aquellos con habilidad en el arte a partir de la consideración de la especificación y práctica de la Invención divulgada en la presente. Se pretende que la especificación y los ejemplos sean considerados solamente como ejemplos, siendo el ámbito y espíritu de la Invención indicado por las siguientes reivindicaciones.

Todas las patentes y publicaciones citadas en la presente se incorporan en la presente, en su totalidad, por referencia

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:




(I)

CARACTERIZADO porque:

$R^1$ 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, y bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, -CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, -$SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi- $COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-

$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -CN, -SH, -$OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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)-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-arilo(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$) alcoxi -, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de

5 a 12 miembros)o, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros)o, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$junto con el átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ 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, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), (aril bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, o $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$CHOH$CH_2$OH, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ o $R^{14}$;

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

Y es -($CH_2$)$_n$-CH o un enlace directo, siempre que cuando Y sea un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un entero 0, 1 o 2;

s es un entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

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

a) $R^1$ se selecciona de;

i. hidrógeno, o ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, o tetrazolil-($C_1$-$C_6$)alquil-; cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -

$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{12})$alquenil, -$(C_2$-$C_{12})$alquinil, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros)), heteroarilo(de 5 a 12 miembros) -$(C_1$-$C_6)$alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros)–$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, - $COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o –$NH(C_1$-$C_6)$alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

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, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$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 de OH, (=O), halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1$-$C_6)$alquil, halo$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi, $((C_1$-$C_6)$alcoxi$)CO(C_1$-$C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, $(C_1$-$C_6)$alquil-$NH(C_1$-$C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, , -$(C_1$-$C_6)$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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)-(5 a 12-miembros)arilo, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-(5 a 12- miembros)arilo, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$(C_1$-

$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)- $NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroarilo(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o -($C_1$-$C_6$)alquil, $-COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -(($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -aril bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo; (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (sistema de anillos bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicíclico arilo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-CONHR^6$, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-,

ii. ($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$ - heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril

(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo (de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

iii. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, o -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de –$CONHR^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$NH(C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$C(O)NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$C(O)$-$NR^5R^6$, y -$C(O)NH$-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$; o

iv. 2,3-dihidroxipropilo; o

v. 4-isoxazolilo, 4-isoxazolil($C_{1C6}$)alquil, 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolil($C_1$-$C_6$)alquilo sustituido con uno o dos grupos alquil, o

vi. –$C(=O)NH_2$ o –($C_1$-$C_6$)alquil-$C(=O)NH_2$;

o

c) al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ es independientemente seleccionado 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)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril (de 5 a 12 miembros), aril( (de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril (de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril (de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril (de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo (de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-

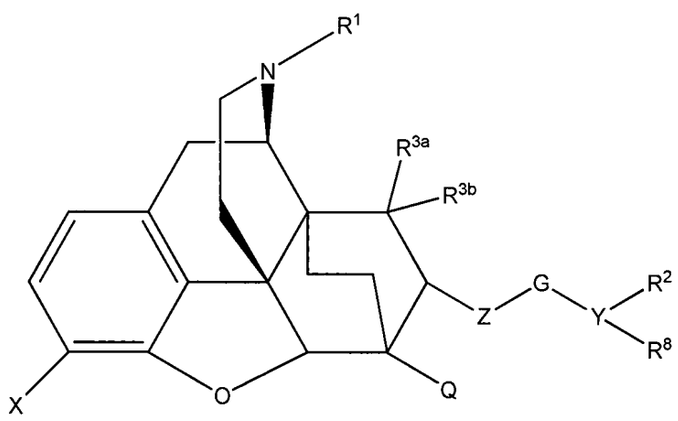
$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-, o (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-; o

con la condición que cuando X es OH o -$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, Q es OMe, $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son ambos hidrógeno,

Z es sustituido, G es O, e Y es un enlace directo, entonces $R^2$ es diferente de hidrógeno,

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

2. Un compuesto de Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado de hidrógeno, -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, (($C_3\text{-}C_{12}$)cicloalquil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (($C_4\text{-}C_{12}$)cicloalquenil)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros)aril)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, - heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, - heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, fenilo, o bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, OH, halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1\text{-}C_6)$alquil,

$NR^9R^{10}$, CN, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, $-(C_1-C_{10})$alquil, $-(C_2-C_{12})$alquenil, $-(C_2-C_{12})$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, CN, $-CONR^5R^6$, $-(C_1-C_6$alquil$)-CO-NR^5R^6$, $-(C_1-C_6)$alquil$-CO-NR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil$-CO-OR^7$, $-(C_1-C_6)$alcoxi$-COOR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_4-C_{12})$cicloalquenil, $((C_4-C_{12})$cicloalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_6-C_{14})$biciclоalquil, $((C_6-C_{14})$biciclоalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_8-C_{20})$triciclоalquil, $((C_8-C_{20})$triciclоalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_7-C_{14})$biciclоalquenil, $((C_7-C_{14})$biciclоalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_8-C_{20})$triciclоalquenil, $((C_8-C_{20})$triciclоalquenil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-(C_1-C_6)$alquil, halo$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_2-C_6)$alquenil, $-(C_2-C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1-C_6)$alquil-, $-(C_1-C_6)$alcoxi, $((C_1-C_6)$alcoxi$)CO(C_1-C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$alquil, $-(C_1-C_6)$alquil$-NH(C_1-C_6)$alquil$-R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alquil$-CO-OR^7$, $-(C_1-C_6)$alcoxi$-COOR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $((C_1-C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1-C_6)$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), $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)$alquil-aril(de 5 a 12 miembros), $-NH-(C_1-C_6)$alquil$-CO-OR^7$, $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)$alquil$-CO-OR^7$, $-NH-C(=O)-CH(NH_2)-(C_1-C_6)$alquil$-CO-OR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), $-(C_1-C_6)$alcoxi$-C(O)NR^5R^6$, $-NH-(C_1-C_6)$alquil$-C(O)-NR^5R^6$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$alquil$-COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, -

bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, –($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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 $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros),

(heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, o $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, -$CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_7$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ o $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

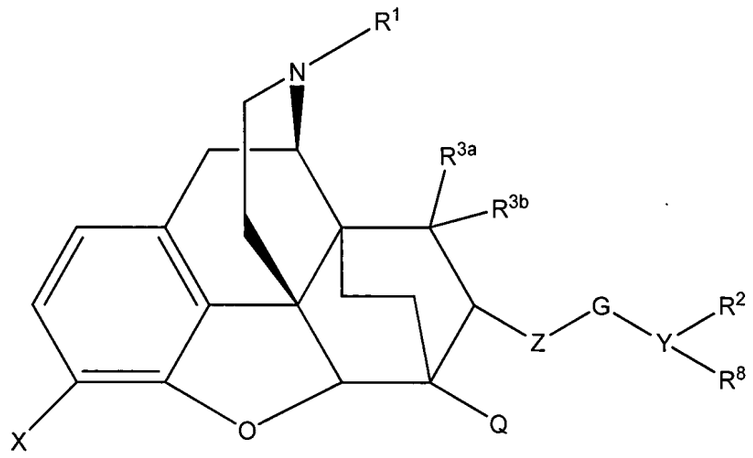
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

3. Un compuesto de Fórmula I:




(I)

en la cual

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)- $NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, –$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CN, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, -C(halo)$_3$, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$biciclоalquil, $((C_6$-$C_{14})$biciclоalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$biciclоalquenil, $((C_7$-$C_{14})$biciclоalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -biciclоheterociclo(de 7 a 12 miembros), o (biciclоheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_3$-$C_8)$cicloalquil, $((C_3$-$C_8)$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$CONH_2$, o $(C_1$-$C_6)$alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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 $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros),

(heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, o $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$$CHOHCH_2OH$, CN y -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ y $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo

con la condición que cuando X es OH o -($C_1$-$C_6$)alcoxi, Q es OMe, Z no está sustituido, G es OCO, e Y es un enlace directo, entonces:

a) $R^1$ se selecciona de;

i. hidrógeno, o ($C_1$-$C_{10}$)alcoxi 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 de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

ii. -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, heteroaril(de 5 a 12 miembros)-($C_1$-$C_6$)alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros) – ($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o –NH($C_1$-$C_6$)alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

o

b) $R^2$ se selecciona de:

i. -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, $CONHR^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NHR^6$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, -sistema

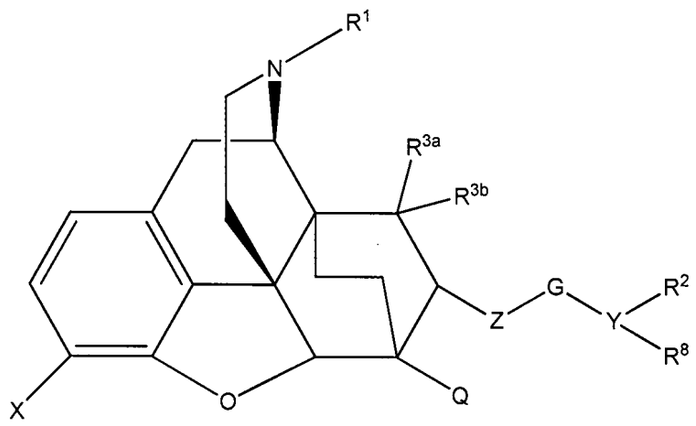
de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), $((C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $((C_6\text{-}C_{14})$bicicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $((C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $((C_7\text{-}C_{14})$bicicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $((C_8\text{-}C_{20})$tricicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, halo$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_2\text{-}C_6)$alquenil, -$(C_2\text{-}C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $((C_1\text{-}C_6)$alcoxi$)CO(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-NH$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$(C_1\text{-}C_6$alquil$)$-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil, $((C_1\text{-}C_6)$alquil$)$sulfonil$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -NH-$SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquil, -N$(SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquil$)_2$, -C(=NH)NH$_2$, -NH-CO-$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -NH-CO-NH$_2$, -NH-C(=O)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$alquil, -NH-C(=O)-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-C(=O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$(C_1\text{-}C_6)$alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-; o

ii. -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-CO-$OR^7$, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12

miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CONHR$^6$, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-R$^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-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$^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)NR$^5$R$^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-NR$^5$R$^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

c) al menos uno de R$^{3a}$ o R$^{3b}$ es independientemente seleccionado 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)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, o (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-.

4. Un compuesto de Fórmula I:




(I)

en la cual

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6$)alquil, -$NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)triciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros),

(aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-R$^{14}$, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-NR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(CH$_2$CH$_2$O)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-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$^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)NR$^5$R$^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-NR$^5$R$^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

R$^{3a}$ y R$^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, –($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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 $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, o $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, -CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-

$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_2$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COO$R^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-COO$R^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)O$R^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)O$R^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)N$R^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)N$R^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)N$R^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)N$R^9R^{10}$ o $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

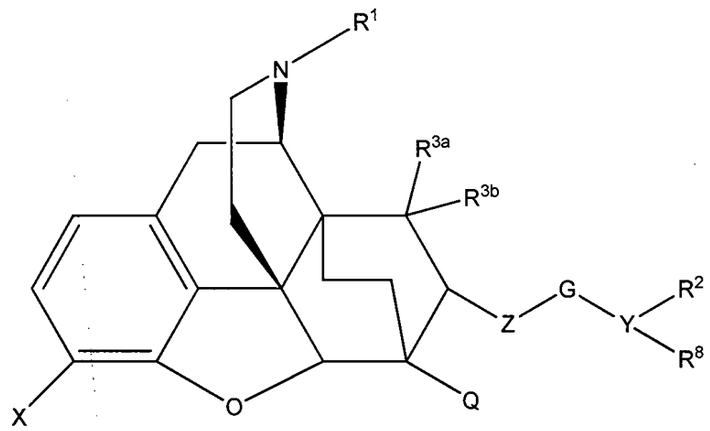
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

5. Un compuesto de Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ se selecciona de

e) hidrógeno, o $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi o tetrazolil-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -$(C_1\text{-}C_6)$alquil, OH, halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1\text{-}C_6)$alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo; o

f) -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil, -$(C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil, $((C_3\text{-}C_{12})$cicloalquil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, $((C_4\text{-}C_{12})$cicloalquenil$)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-, heteroaril(de 5 a 12 miembros)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil-, heterociclo(de 3 a 12 miembros)-$(C_1\text{-}C_6)$alquil, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NR^9R^{10}$, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$, con la condición que $NR^9R^{10}$ es diferente de $NH_2$ o –$NH(C_1\text{-}C_6)$alquil, y $SR^{11}$ es diferente de SH;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -$(C_1\text{-}C_{10})$alquil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquenil, -$(C_2\text{-}C_{12})$alquinil, -$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s\text{-}O(C_1\text{-}C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquil, $NH_2$, -$NH(C_1\text{-}C_6)$alquil, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1\text{-}C_6)$alquil-$CO\text{-}NR^5R^6$, -$COOR^7$, -

$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$bicicloalquil, $((C_6$-$C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil, $((C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -$(C_1$-$C_6)$alquil, halo$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi, $((C_1$-$C_6)$alcoxi)CO$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-NH$(C_1$-$C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH$(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, –$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CN, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -COO$R^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-O$R^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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 $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, o -CONH($C_1$-$C_6$)alquil;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, o $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^8$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$-, CN, NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH,-O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ o $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

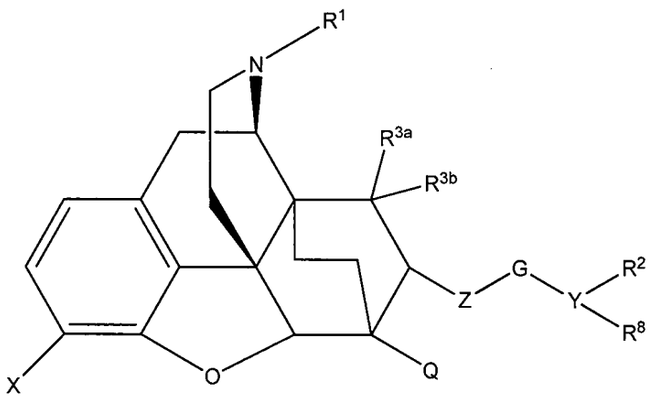
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

6. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, -OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, -CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, -$SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ es :

a) -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)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 de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil,

((C1-C6)alquil)sulfonil(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-C(=O)-(C1-C6)alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-(C1-C6)alquil-CO-OR7, -NH-C(=O)-(C1-C6)alquil-CO-OR7, -NH-C(=O)-CH(NH2)-(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C3-C12)cicloalquil, ((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -(C1-C6)alcoxi-C(O)NR5R6, -NH-(C1-C6)alquil-C(O)-NR5R6, -C(O)NH-(C1-C6)alquil-COOR7, (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -(C1-C6)alcoxi-C(O)NR5R6, -NH-(C1-C6)alquil-C(O), NR5R6, -C(O)NH-(C1-C6)alquil-COOR7, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-; o

b) -(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C3-C12)cicloalquil, -((C3-C12)cicloalquil)-(C1-C6)alquil, -(C4-C12)cicloalquenil, -(C6-C14)bicicloalquil, -(C8-C20)tricicloalquil, -(C7-C14)bicicloalquenil, -(C8-C20)tricicloalquenil, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 3 a 12 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), fenilo, bencilo, ((C4-C12)cicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, ((C6-C14)bicicloalquil)-(C1-C6)alquil-, ((C8-C20)tricicloalquil)-(C1-C6)alquil-, ((C7-C14)bicicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, ((C8-C20)tricicloalquenil)-(C1-C6)alquil-, (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-(C1-C6)alquil-, o naftilo; cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de –CONHR6, dihidroxi(C1-C6)alquil-, -(C1-C6)alcoxi, ((C1-C6)alcoxi)CO(C1-C6)alcoxi-, -(C1-C6)alquil-NH(C1-C6)alquil-R14, -(C1-C6)alquil-CO-OR7, -(C1-

$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-; o

c) -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, o -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de –$CONHR^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, y -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$; o

d) 2,3-dihidroxipropilo; o

e) 4-isoxazolilo, 4-isoxazolil($C_{1C6}$)alquil, 5-isoxazolilo, o 5-isoxazolil($C_1$-$C_6$)alquil sustituido con uno o dos grupos alquil, o

f) –C(=O)$NH_2$ o –($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)$NH_2$;

$R^8$ es hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -

$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil, $((C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -$(C_1$-$C_6)$alquil, halo$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi, $((C_1$-$C_6)$alcoxi)CO$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-NH$(C_1$-$C_6)$alquil-R$^{14}$, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -$(C_1$-$C_6$alquil)-CO-NR$^5$R$^6$, -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, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-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$^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-OR$^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(O)NR$^5$R$^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-C(O)-NR$^5$R$^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-COOR$^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

R$^{3a}$ y R$^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, –$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CN, -$(C_1$-$C_6)$alquil-COOR$^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-COOR$^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-

$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, o juntos forman (=O);

$R^4$ se selecciona de -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$biciclоalquil, $((C_6$-$C_{14})$biciclоalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$triciclоalquil, $((C_8$-$C_{20})$triciclоalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$biciclоalquenil, $((C_7$-$C_{14})$biciclоalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$triciclоalquenil, $((C_8$-$C_{20})$triciclоalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_3$-$C_8)$cicloalquil, o $((C_3$-$C_8)$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$CO$-$OR^7$, -$CONH_2$, o $(C_1$-$C_6)$alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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 $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, o $((C_3$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_3$-

$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, o $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, , -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($CH_2$)$_p$CHOH$CH_2$OH, CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($OCH_2CH_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -($CH_2CH_2O$)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -($OCH_2CH_2$)$_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ o $R^{14}$;

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

Y es -($CH_2$)$_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

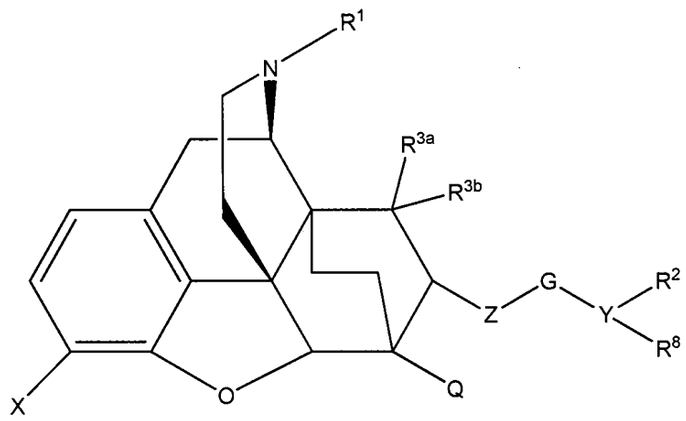
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

7. Un compuesto de Fórmula I:




(I)

donde

$R^1$ es seleccionado 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, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, o bencilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -($C_1$-$C_6$)alquil, OH, halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, $SR^{11}$, -anillo carbocíclico(de 5 a 12 miembros), -heterociclo(de 5 a 12 miembros), fenilo, y bencilo;

$R^2$ y $R^8$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros),

(sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, NH$_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-R$^{14}$, CN, SH, OR$^4$, -CONR$^5$R$^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-NR$^5$R$^6$, -COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -(OCH$_2$CH$_2$)$_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -(CH$_2$CH$_2$O)$_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-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$^7$, -NH-C(=O)-CH(NH$_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-OR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)NR$^5$R$^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-NR$^5$R$^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

R$^{3a}$ y R$^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH$_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOR$^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-COOR$^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5

a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, o (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-; con la condición que al menos uno de $R^{3a}$ o $R^{3b}$ se selecciona 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)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, o (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^4$ se selecciona de -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil, (($C_6$-$C_{14}$)bicicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)bicicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_3$-$C_8$)cicloalquil, o (($C_3$-$C_8$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, $CONH_2$, o ($C_1$-$C_6$)alquil-CONH-, o $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo(de 4 a 8 miembros);

$R^7$ es seleccionado 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 $R^{10}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

cada $R^{11}$ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_2$-$C_{10}$)alquinil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, o (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{12}$ y $R^{13}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)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, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclоalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclоalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros),

(heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-;

$R^{14}$ se selecciona de -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, $CONH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CONH;

G se selecciona de O, -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, o $SO_2$;

R' es –C(=O)($C_1$-$C_6$)alquil o –$SO_2$($C_1$-$C_6$)alquil;

X se selecciona de OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2$(C=O)$R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_p$CHOH$CH_2$OH-, CN o NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-;

Q se selecciona de OH, –($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, -aril(de 5 a 12 miembros), (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -O(C=O)$R^9$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$OR^7$, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$, -NH-C(O)-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)$NR^9R^{10}$ o $R^{14}$;

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

Y es -$(CH_2)_n$-CH o un enlace directo, con la condición que cuando Y es un enlace directo entonces $R^8$ está ausente;

m es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

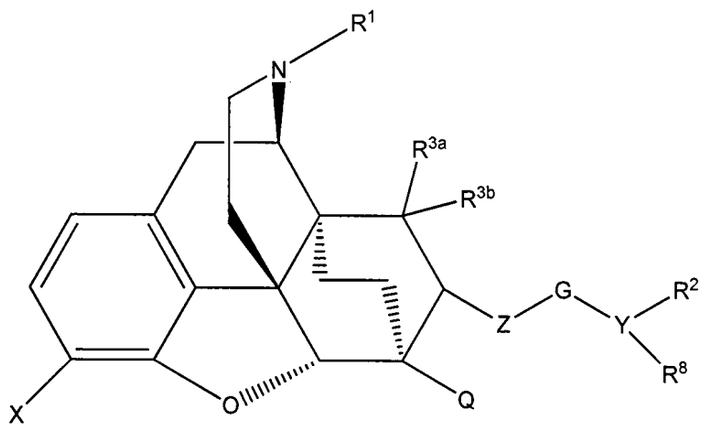
n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es un número entero 0, 1 o 2;

s es un número entero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

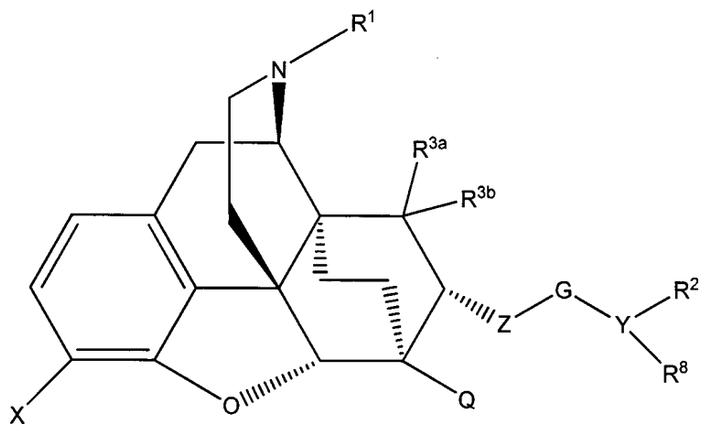
8. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que tiene la fórmula general IA:




(IA)

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

9. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que tiene la fórmula general IB:



(IB)

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

10. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde $R^1$ es seleccionado 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-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (heterociclo(de 3 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 de -($C_1$-$C_6$)alquil, -OH, halo, -C(halo)$_3$, -$COOR^7$, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6$)alquil, $NR^9R^{10}$, -CN, -$CONR^9R^{10}$, -$NR^9COR^{10}$, y $SR^{11}$.

11. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde $R_1$ es seleccionado 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 de -OH, halo, -$CONR^9R^{10}$, $COOR^7$, -$COO(C_1$-$C_6$)alquil, y $NR_9R_{10}$.

12. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde el sustituyente opcional de $R_1$ se selecciona de 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste de -OH, halo, $-CONH_2$, -COOH, $-COO(C_1-C_6)$alquil, y $-NR_9R_{10}$.

13. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde $R_1$ es seleccionado de hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2C(O)OH$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2C(O)NH_2$, o $-CH_2$-tetrazolilo.

14. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde G se selecciona del grupo que consiste de -OCO-, -C(=O), $NR^9$, NR', S, SO, y $SO_2$; y R' es $-C(=O)(C_1-C_6)$alquil o $-SO_2(C_1-C_6)$alquil.

15. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde G es –OC(O)-.

16. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde G es –C(=O)-.

17. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde G es $-NR^9$ y $R^9$ es seleccionado de hidrógeno o $(C_1-C_6)$alquil.

18. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 17 donde G es –NH-.

19. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde G es -NR'- y R' es $-C(=O)(C_1-C_6)$alquil o $-SO_2(C_1-C_6)$alquil.

20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 19, donde R' es $-C(=O)CH_3$ o $-SO_2CH_3$.

21. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde G es –S-.

22. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde G es -S(O)-.

23. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde G es $-S(O)_2$-.

24. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde G es –O-.

25. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde Q se selecciona de -OH, $-(C_1-C_{10})$alcoxi, -aril(de 5 a 12 miembros), $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))$-(C_1-C_6)$alquil-, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1-C_6)$alquil, $-(OCH_2CH_2)_s$-OH, $-O(C=O)R^9$, $-O-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-NH-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-O-C(O)-(C_1-C_6)$alquil-$C(O)OR^7$, $-NH-C(O)-(C_1-C_6)$alquil-$C(O)OR^7$, $-O-(C_1-C_6)$alquil, $-C(O)NR^9R^{10}$, -

$NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}C(O)NR^9R^{10}$, $\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}C(O)NR^9R^{10}$, $\text{-}NH\text{-}C(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}C(O)NR^9R^{10}$ o $R^{14}$.

26. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 donde Q se selecciona de –OH u $OCH_3$.

27. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 donde Q es -arilo(de 5 a 12 miembros).

28. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 27 donde Q es fenilo.

29. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 donde Q es $\text{-}(OCH_2CH_2)_s\text{-}O(C_1\text{-}C_6)alquil$, $\text{-}(CH_2CH_2O)_s\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil$, o $\text{-}(OCH_2CH_2)_s\text{-}OH$ y s se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

30. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y 29 donde Q es – $(OCH_2CH_2)_5OCH_3$ o $–(OCH_2CH_2)_3OCH_3$.

31. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 donde Q es $\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}COOH$, $\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOH$, $\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}CH_2\text{-}C(O)OH$, o $\text{-}NH\text{-}C(O)\text{-}CH_2\text{-}C(O)OH$.

32. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 donde Q es $\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CONH_2$, $\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CONH_2$, $\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}CH_2\text{-}C(O)NH_2$, o $\text{-}NH\text{-}C(O)\text{-}CH_2\text{-}C(O)NH_2$.

33. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 donde X se selecciona de -OH, $hidroxi(C_1\text{-}C_6)alquil$-, $dihidroxi(C_1\text{-}C_6)alquil$-, halógeno, $\text{-}NH_2$, $\text{-}NR^2(C{=}O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, $\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}CONH_2$, $\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}COOH$, -COOH, $\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}COOH$, -

O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)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, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, -CN, -NH-$SO_2R^9$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-.

34. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 donde X se selecciona de -OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, -CN, -NH-$SO_2R^9$, -aril(de 5 a 12 miembros), -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, o (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-.

35. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 donde X se selecciona de -OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, halógeno, -$NH_2$, -$NR^2(C=O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$, -COOH, -O-($C_1$-$C_6$)alquil-$CONH_2$, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{10}$)alquenil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(OCH_2CH_2)_s$-OH, -$(CH_2)_pCHOHCH_2OH$, -CN, -NH-$SO_2R^9$, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), o (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-.

36. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 donde X se selecciona de -OH, -$OCH_3$, -F, -Br, -COOH, -$CONH_2$, -$OCH_2CH_2OH$, -$CH=CH_2$, $NHSO_2CH_3$, $NHC(O)CH_3$, -CN, -$(OCH_2CH_2)_sOCH_3$ donde s se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, o 6, -$CH(OH)CH_2OH$, -$OCH_2$-tetrazolil, -$OCH_2C(O)NH_2$, -$CH_2CH(OH)CH_2OH$, -tetrazolil, o -$NH_2$.

37. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 donde $R^2$ y $R^8$ son cada uno de manera independiente hidrógeno, -($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_2$-$C_{12}$)alquenil, -($C_2$-$C_{12}$)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, CN, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil, (($C_6$-$C_{14}$)biciclo alquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil, (($C_7$-$C_{14}$)biciclo alquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil, (($C_8$-$C_{20}$)tricicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil, halo($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_2$-$C_6$)alquenil, -($C_2$-$C_6$)alquinil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alcoxi, (($C_1$-$C_6$)alcoxi)CO($C_1$-$C_6$)alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-NH($C_1$-$C_6$)alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil, (($C_1$-$C_6$)alquil)sulfonil($C_1$-$C_6$)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(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$,

(aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-

$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-.

38. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 donde al menos uno de $R^2$ y $R^8$ es -$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{12})$alquenil, -$(C_2$-$C_{12})$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, CN, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_6$-$C_{14})$bicicloalquil, $((C_6$-$C_{14})$bicicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil, $((C_7$-$C_{14})$bicicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil, $((C_8$-$C_{20})$tricicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (sistema de anillo bicíclico(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -arilo bicíclico(de 7 a 12 miembros), (arilo biciclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-$(C_1$-$C_6)$alquil-, fenilo, bencilo o naftilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, (=O), halo, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1$-$C_6)$alquil, halo$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_2$-$C_6)$alquenil, -$(C_2$-$C_6)$alquinil, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi, $((C_1$-$C_6)$alcoxi)$CO(C_1$-$C_6)$alcoxi-, fenilo, bencilo, $NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$NH(C_1$-$C_6)$alquil-$R^{14}$, CN, SH, $OR^4$, -$CONR^5R^6$, -$(C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$, -$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil, $((C_1$-$C_6)$alquil)sulfonil$(C_1$-$C_6)$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(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-aril(de 5 a 12 miembros), -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-C(O)-$NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$,

(aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, -bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros), y (bicicloheterociclo(de 7 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-.

39. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 donde -$Y(R^2)(R^8)$ es -arilo(de 5 a 12 miembros) o heteroarilo(de 5 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado de -OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -$NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$ -($C_1$-$C_6$)alquil, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil,-($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(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-$COOR^7$, -NH-C(=O)-NH-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O), $NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, o -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$.

40. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 donde -$Y(R^2)(R^8)$ es -heteroaril(de 5 a 12 miembros), el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado de -OH, (=O), halo, -C(halo)$_3$, -$NH_2$, -NH($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$ -($C_1$-$C_6$)alquil, dihidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O($C_1$-$C_6$)alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-($C_1$-$C_6$)alquil,-($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(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-$COOR^7$, -NH-C(=O)-NH-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-($C_1$-$C_6$)alquil-C(O), $NR^5R^6$, -C(O)NH-($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -NH-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$, o -NH-C(=O)-CH($NH_2$)-($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$OR^7$.

41. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 donde -$Y(R^2)(R^8)$ es -aril(de 5 a 12 miembros), el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado de -OH, (=O), halo, -$C(halo)_3$, -$NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$ -$(C_1$-$C_6)$alquil, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil,-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(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-$COOR^7$, -NH-C(=O)-NH-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-C(O), $NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, o -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$.

42. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 donde -$Y(R^2)(R^8)$ es -$CH_2$- heteroaril(de 5 a 12 miembros), el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado de -OH, (=O), halo, -$C(halo)_3$, -$NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$ -$(C_1$-$C_6)$alquil, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil,-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(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-$COOR^7$, -NH-C(=O)-NH-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(O)$NR^5R^6$, -NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-C(O), $NR^5R^6$, -C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -NH-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, o -NH-C(=O)-$CH(NH_2)$-$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$.

43. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 donde -$Y(R^2)(R^8)$ es -$CH_2$-aril(de 5 a 12 miembros), el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado de -OH, (=O), halo, -$C(halo)_3$, -$NH_2$, -$NH(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6$alquil)-CO-$NR^5R^6$ -$(C_1$-$C_6)$alquil, dihidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CO-$OR^7$, -$(OCH_2CH_2)_s$-O$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(CH_2CH_2O)_s$-$(C_1$-$C_6)$alquil,-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), -$CONR^5R^6$, -$COOR^7$, -NH-$SO_2(C_1$-$C_6)$alquil, -

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

44. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, 41 y 43 donde el arilo(de 5 a 12 miembros) en el grupo $Y(R^2)(R^8)$ se selecciona de fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado de $-(C_1\text{-}C_6)alquil$, $dihidroxi(C_1\text{-}C_6)alquil$-, $-(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}CO\text{-}OR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s\text{-}O(C_1\text{-}C_6)alquil$, $-(C_1\text{-}C_6)alcoxi\text{-}COOR^7$, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NH\text{-}SO_2(C_1\text{-}C_6)alquil$, $-N(SO_2(C_1\text{-}C_6)alquil)_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH\text{-}CO\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil$, $-NH\text{-}C(=O)$-aril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)alquil$-, $-NH\text{-}CO\text{-}NH_2$, $-NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}COOR^7$, $-NH\text{-}C(=O)\text{-}NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil$, $-(C_1\text{-}C_6)alcoxi\text{-}C(O)NR^5R^6$, $-NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}C(O)\text{-}NR^5R^6$, o $-C(O)NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}COOR^7$.

45. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 y 42 donde el heteroarilo(de 5 a 12 miembros) en el grupo $Y(R^2)(R^8)$ se selecciona de furano, tiofeno, diazol, tetrazol, benzotiazol, benzoxazol, benzotiazol, tiadiazol, oxazol, benzoxazol, benzotiofeno o benzofurano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-(C_1\text{-}C_6)alquil$, $dihidroxi(C_1\text{-}C_6)alquil$-, $-(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}CO\text{-}OR^7$, $-(OCH_2CH_2)_s\text{-}O(C_1\text{-}C_6)alquil$, $-(C_1\text{-}C_6)alcoxi\text{-}COOR^7$, -aril(de 5 a 12 miembros), -ariloxi(de 5 a 12 miembros), $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NH\text{-}SO_2(C_1\text{-}C_6)alquil$, $-N(SO_2(C_1\text{-}C_6)alquil)_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH\text{-}CO\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil$, $-NH\text{-}C(=O)$-aril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1\text{-}C_6)alquil$-, $-NH\text{-}CO\text{-}NH_2$, $-NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}COOR^7$, $-NH\text{-}C(=O)\text{-}NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil$, $-(C_1\text{-}C_6)alcoxi\text{-}C(O)NR^5R^6$, $-NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}C(O)\text{-}NR^5R^6$, y $-C(O)NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)alquil\text{-}COOR^7$.

46. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45 donde Z es -$(CH_2)_m$- opcionalmente sustituido con 1 o 2 -$(C_1$-$C_6)$alquil y m es 1.

47. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45 donde Z es -$(CH_2)_m$- y m es 2.

48. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 donde Z es –$C(CH_3)_2$-.

49. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 donde Y es $(CH_2)_n$-CH y n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

50. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 donde Y es $(CH_2)_n$-CH y n es 0.

51. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 donde Y es $(CH_2)_n$-CH y n es 1.

52. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 donde Y es un enlace directo.

53. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 donde $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, –$(C_1$-$C_{10})$alquil, -$(C_2$-$C_{10})$alquenil, -$(C_2$-$C_{10})$alquinil, -$(C_1$-$C_{10})$alcoxi, OH, hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -$(C_1$-$C_6)$alquil-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-C(=O)-$(C_1$-$C_6)$alquil, -$(C_1$-$C_6)$alquil-CN, -$(C_1$-$C_6)$alquil-$COOR^7$, -$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$COOR^7$, -$(C_3$-$C_{12})$cicloalquil, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-, $((C_3$-$C_{12})$cicloalquil)-$(C_1$-$C_6)$alcoxi-$(C_1$-$C_6)$alquil-, -$(C_4$-$C_{12})$cicloalquenil, $((C_4$-$C_{12})$cicloalquenil)-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $((C_4$-

$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O).

54. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 donde $R^{3a}$ y $R^{3b}$ son cada uno hidrógeno.

55. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 donde 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, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -$CH_2$(halo), -($C_1$-$C_6$)alquil-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alcoxi, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-C(=O)-($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-CN, -($C_1$-$C_6$)alquil-$COOR^7$, -($C_1$-$C_6$)alcoxi-$COOR^7$, -($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_3$-$C_{12}$)cicloalquil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alquil-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (($C_4$-$C_{12}$)cicloalquenil)-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -aril(de 5 a 12 miembros), (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heteroaril(de 5 a 12 miembros), (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, -heterociclo(de 3 a 12 miembros), (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-($C_1$-$C_6$)alcoxi-($C_1$-$C_6$)alquil-, o juntos forman (=O).

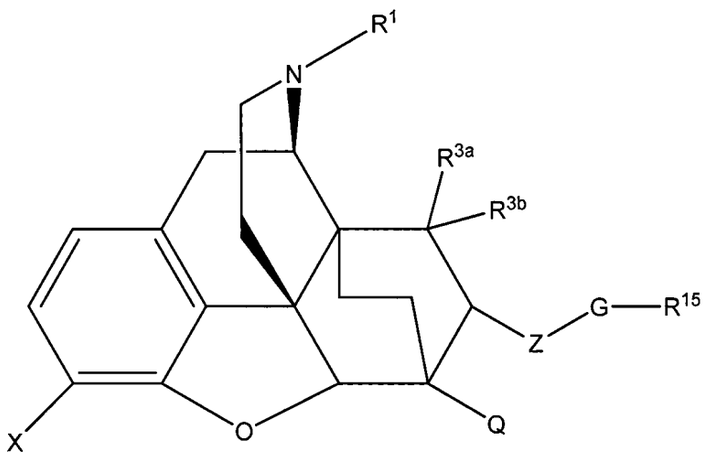
56. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 y 54 donde al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ se selecciona de –($C_1$-$C_{10}$)alquil, -($C_1$-$C_{10}$)alcoxi, OH, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, -

$C(halo)_3$, $-(C_1-C_6)$alquil-$C(=O)-(C_1-C_6)$alcoxi, $-(C_1-C_6)$alquil-CN, $-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, $-(C_1-C_6)$alcoxi-$COOR^7$, $-(C_3-C_{12})$cicloalquil, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alquil-, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alcoxi-, $((C_3-C_{12})$cicloalquil$)-(C_1-C_6)$alcoxi-$(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, (heteroaril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alquil-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-, (heterociclo(de 3 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-$(C_1-C_6)$alquil-, o juntos forman (=O).

57. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, 55, y 56 donde al menos uno de $R^{3a}$ y $R^{3b}$ se selecciona de $-(C_1-C_6)$alquil-$C(=O)-(C_1-C_6)$alcoxi, $-(C_1-C_6)$alquil-CN, $-(C_1-C_6)$alquil-$COOR^7$, o (aril(de 5 a 12 miembros))-$(C_1-C_6)$alcoxi-$(C_1-C_6)$alquil-.

58. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 y 55 a 57 donde 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 $CH_2OCH_{2C6}H_4$.

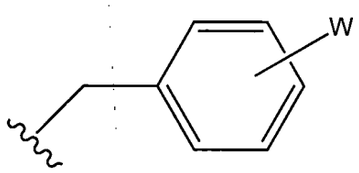
59. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 17, 18, y 24 a 58 que tiene la fórmula general II:



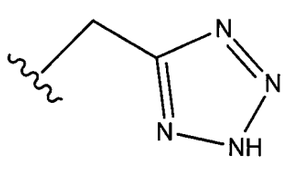

(II)

donde G es O o NH

$R^{15}$ se selecciona de:

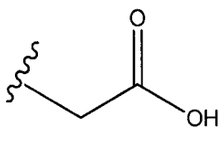
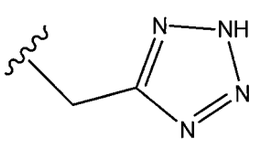
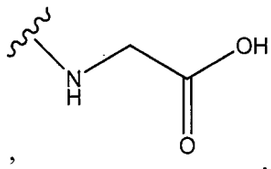
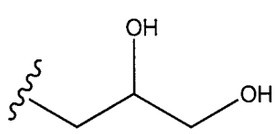
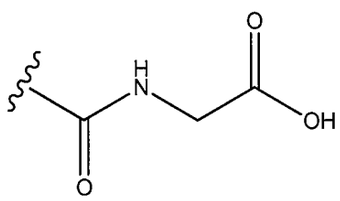
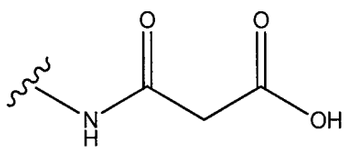
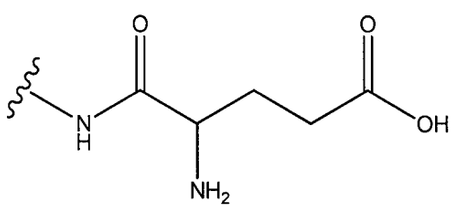



or



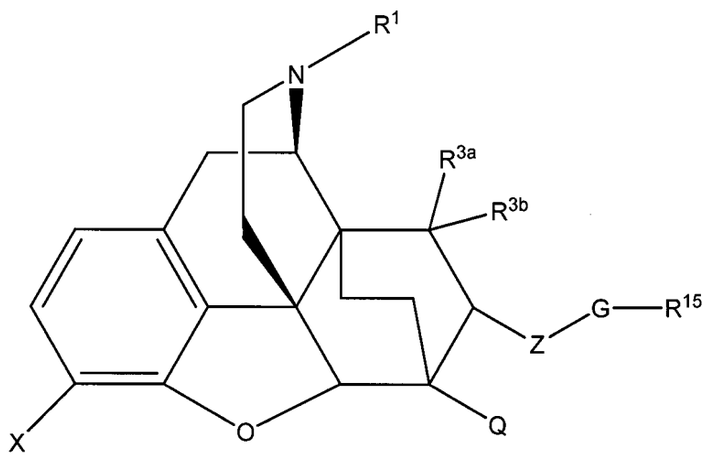

, y

W se selecciona de:







and


o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

60. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 24 a 58 que tiene la fórmula general II:

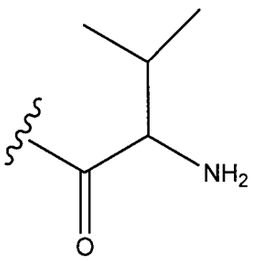


(II)

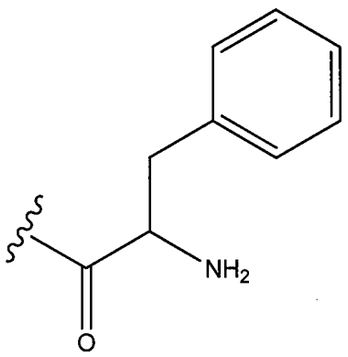
.

donde G es O;

$R^{15}$ se selecciona de -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil,

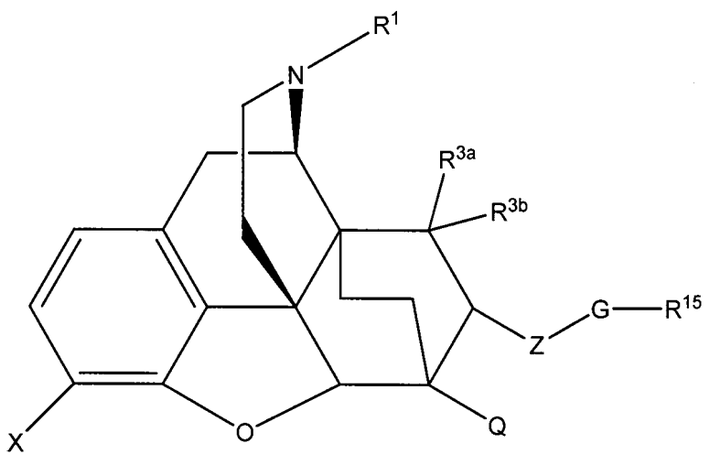



and




o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

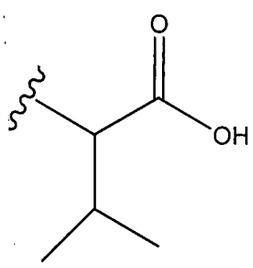
61. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 17, 18 y 25 a 58 que tiene la fórmula general II:



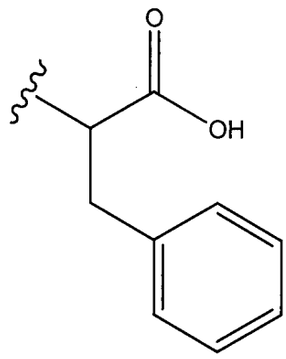

(II)

donde G es NH;

$R^{15}$ se selecciona de -$(OCH_2CH_2)_s$-$O(C_1$-$C_6)$alquil,



and



o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

62. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y 13 a 61 donde:

$R^1$ es $CH_3$ o ciclopropilmetil-;

X se selecciona de -F, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, -CN, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1-C_6)$alquil o $-(OCH_2CH_2)_s-OH$;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

63. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

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

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-9-vinil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-(9benciloxi)metil)-9-fluoro-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

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

(4R,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-7,9-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-amina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-9-fluoro-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

N-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)metanosulfonamida;

N-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)acetamida;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-9-bromo-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-carbonitrilo;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-carboxamida;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ol;

Ácido (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7-metoxi-3-metil-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-carboxílico;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

2-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)oxi)etanol;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

N-bencil-1-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metanamina;

N-bencil-N-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metil)metanosulfonamida;

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

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciltio)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((bencilsulfinil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-(((4-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-iloxi)bencil)oxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo; y

Ácido 2-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acético;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

64. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

3-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-7,9-dimetoxi-1,2,5,6,7,7a-hexahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)ethane-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)urea;

2-amino-3-fenilpropanoato de (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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida;

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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-il)propano-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)-metanosulfonamida;

(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-metanobenzofuro[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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzimidamida,

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

65. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

(4*R*,4a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((bencilsulfonil)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

3-(((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)propano-1,2-diol;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carbonitrilo;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-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-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolina;

Ácido (4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carboxílico;

N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)acetamida;

2-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenoxi)acetato de metilo;

N-(3-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)benzamida;

4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)benzamida;

(4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-Carboxamida;

2-aminopropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

2-amino-3-hidroxipropanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

2-amino-3-metilpentanoato de (2*S*,3*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

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

2-amino-4-metilpentanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

2,5-diamino-5-oxopentanoato de (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

2-amino-3-fenilpropanoato (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

2-amino-3-metilpentanoato (2*S*,3*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

2-aminopropanoato (*S*)-((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metilo;

3-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)propanoato de etilo;

2-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-6-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-5-il)acetonitrilo;

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

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

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

3-((4*R*,4a*S*,5*S*,6*S*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-5-((benciloxi)metil)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)propanoato de etilo;

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

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

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

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

1-(4-((((4*R*,4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*,12b*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-6-il)metoxi)metil)fenil)etano-1,2-diol.

66. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-65, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

67. Un método para modular la función del receptor opioide en una célula, que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65 o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

68. El método de acuerdo a la reivindicación 67, donde el compuesto modula la función del receptor μ-opioide.

69. El método de acuerdo a las reivindicaciones 67 o 68 donde el compuesto actúa como un agonista en el receptor μ-opioide.

70. El método de acuerdo a la reivindicación 67 donde el compuesto modula la función del receptor ORL-1.

71. El método de acuerdo a las reivindicaciones 67 o 70 donde el compuesto actúa como un antagonista en el receptor ORL-1.

72. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 67 a 71 donde el compuesto posee una actividad doble como un agonista en el receptor μ-opioide y como un antagonista en el receptor ORL-1.

73. Un método para tratar una condición en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65 o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

74. El método de acuerdo a la reivindicación 73 donde la condición es dolor.

75. El método de acuerdo a la reivindicación 73 donde la condición es constipación.

76. Un método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

77. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65 o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo, para ser usado en el tratamiento, prevención, o mejoría de una condición.

78. Un compuesto para ser usado de acuerdo a la reivindicación 77 donde la condición es dolor.

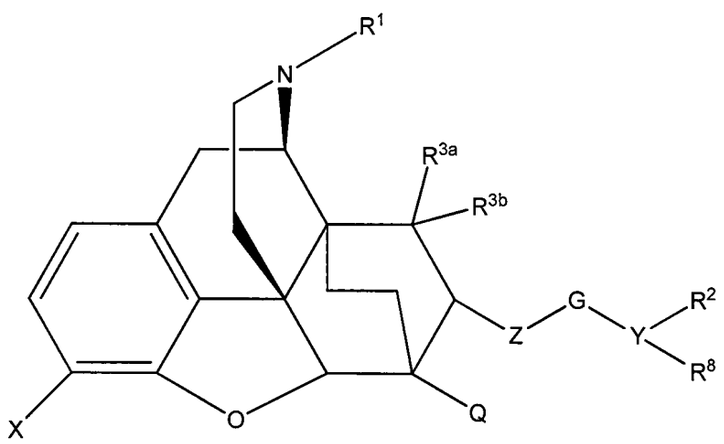
79. Un compuesto para ser usado de acuerdo a la reivindicación 77 donde la condición es constipación.

80. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65 o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo para la fabricación de un medicamento útil para tratar o prevenir una condición.

81. El uso de acuerdo a la reivindicación 80 donde la condición es dolor.

82. El uso de acuerdo a la reivindicación 80 donde la condición es constipación.

83. Un compuesto de Fórmula III:




(III)

donde

X es OH o $-(C_1\text{-}C_6)$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, fenilo, bencilo, hidroxi($C_1$-$C_6$) alquil-, dihidroxi($C_{1-6}$)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;

$R^1$ es seleccionado 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 número entero 1 o 2;

o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

84. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 83, donde X es –OH o -$OCH_3$.

85. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 83 y 84 donde m es 1.

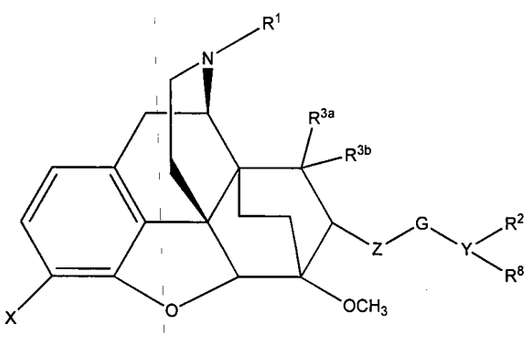
86. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 83 a 85 donde $R^2$ es -($C_1$-$C_6$)alquil, -($C_2$-$C_6$)alquenil, - fenilo, bencilo, hidroxi($C_1$-$C_6$) alquil-, dihidroxi($C_{1-6}$)alquil, -($C_1$-$C_6$)alquil-$NH_2$, o -($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NH_2$.

87. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 83 a 86, donde $R^2$ es –($C_1$-$C_6$)alquil, hidroxi($C_1$-$C_6$)alquil-, o –($C_1$-$C_6$)alquil-CO-$NH_2$.

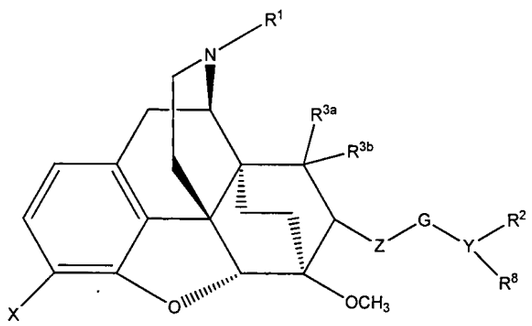
88. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 83 a 87 donde $R^1$ es –$CH_3$ o ciclopropilmetilo.

## RESUMEN

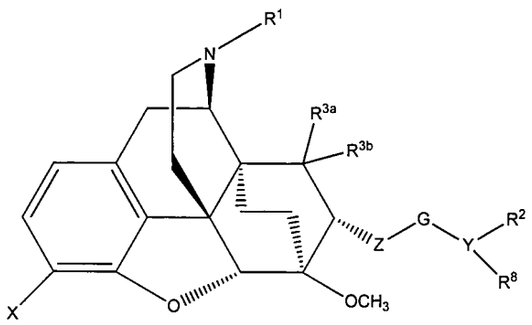
La presente invención está dirigida a los compuestos análogos de Buprenorfina de la Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB que se enseñan a continuación, en los cuales $R^1$, $R^2$, $R^8$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, G, X, Z e Y son como se han definido en la descripción.



(I)



(IA)



(IB)

Los compuestos de la invención son útiles para tratar el dolor, la constipación, y otras condiciones moduladas por la actividad de los receptores opioide y ORL-1.

**FIGURA 1**

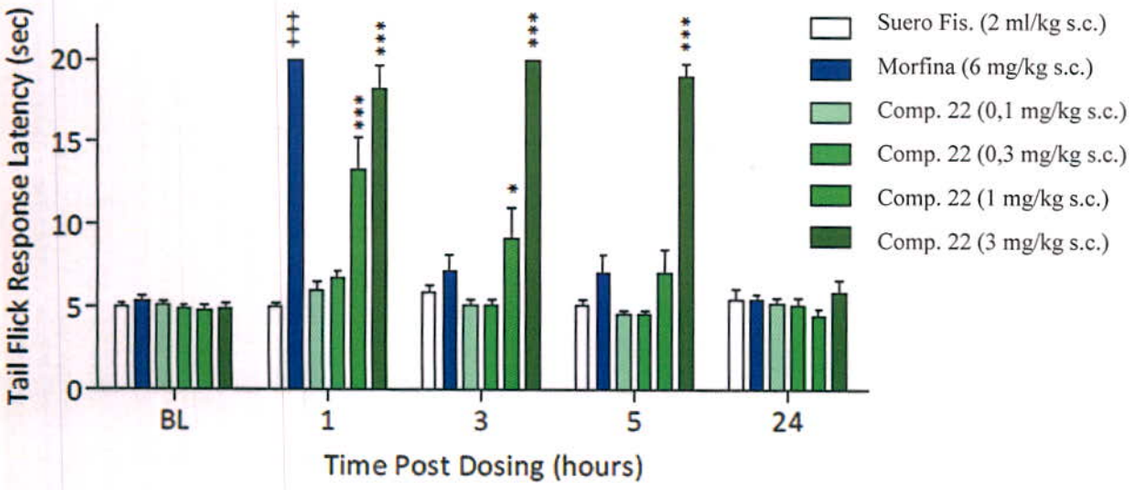
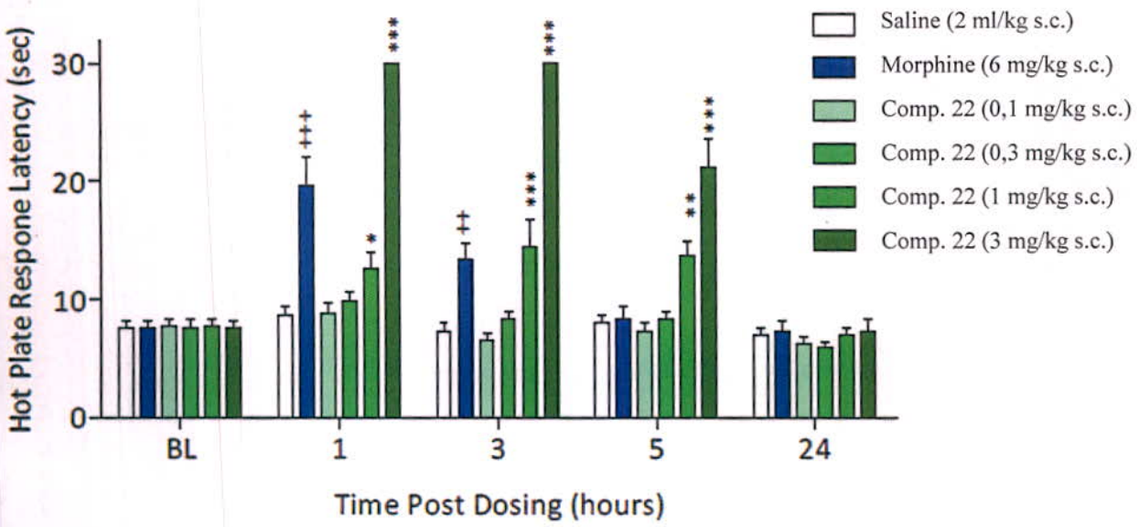

Tail Flick Response Latency (sec)
20
15
10
5
0
BL
1
3
5
24
Time Post Dosing (hours)
Suero Fis. (2 ml/kg s.c.)
Morfina (6 mg/kg s.c.)
Comp. 22 (0,1 mg/kg s.c.)
Comp. 22 (0,3 mg/kg s.c.)
Comp. 22 (1 mg/kg s.c.)
Comp. 22 (3 mg/kg s.c.)

**FIGURA 2**


Hot Plate Respone Latency (sec)
30
20
10
0
BL
1
3
5
24
Time Post Dosing (hours)
Saline (2 ml/kg s.c.)
Morphine (6 mg/kg s.c.)
Comp. 22 (0,1 mg/kg s.c.)
Comp. 22 (0,3 mg/kg s.c.)
Comp. 22 (1 mg/kg s.c.)
Comp. 22 (3 mg/kg s.c.)

# Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1115
FECHA: 09/Marzo/2011

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

**AMPARO QUINTERO ARTURO**

NOTARIA SEXTA

**CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41**
**Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co**

**ESCRITURA PUBLICA NUMERO** 1115 ----

No. MIL CIENTO QUINCE ----------

**DE FECHA:** MARZO NUEVE (9) ----------

**DEL AÑO DOS MIL ONCE (2011).** ----------

**OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C.** ----------

**ACTO:** PODER ----------

**PODERDANTE**: CAVELIER ABOGADOS NIT. No. 860041367-3

**APODERADOS**: ----------

| | |
|---|---|
| LUZ CLEMENCIA DE PAEZ | C.C. No. 35.456.344 |
| NIDIA OSORIO LOPEZ | C.C. No. 39.787.682 |
| OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA | C.C. No. 79.524.634 |
| EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY | C.C. No. 52.006.265 |
| JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL | C.C. No. 16.209.380 |

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, en la Notaria Sexta (6a) del circulo de Bogota, Distrito Capital, cuyo Notario(a) ---------- es el(la) doctor(a) AMPARO QUINTERO ARTURO ---------- a los NUEVE (9) días del mes MARZO ---------- del año dos mil once (2011) se otorga la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

Compareció con minuta escrita, la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. **51.680.061** de Bogotá, y dijo: ----------

**ESTIPULACIONES:**

**PRIMERA**.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** ----------

**SEGUNDA:** Que **PURDUE PHARMA L.P.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América domiciliada en One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, Estados Unidos de América, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

protocoliza. ----------

**TERCERA.-** Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS,** y en desarrollo de la facultad otorgada por **PURDUE PHARMA L.P.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ,** T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA,** T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY,** T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL,** T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -------

**CUARTO**.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

*01*

*1015807 74*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011 HORA 11:48:29

R030684524 PAGINA: 1 de 3

* * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO ( CUNDINAMARCA ).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

| ESCRITURAS NO. | FECHA | NOTARIA | INSCRIPCION |
|---|---|---|---|
| 842 | 10-V-1.977 | 18. BTA. | 27-V-1.977-NO. 46.204 |
| 3.430 | 1-VII-1.980 | 6A. BTA. | 3-IX-1.980-NO. 89.582 |
| 4.844 | 10-IX-1.980 | 6A. BTA. | 8-X-1.980-NO. 91.961 |
| 432 | 10-II-1.983 | 6A. BTA. | 1-III-1. |

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 7.710 | 10-X-1.984 | 6A. BTA. | 15-XI-1.984-NO. | 1.559 |
| 7.305 | 21-X-1.985 | 6A. BTA. | 18-XI-1.985-NO. | 1.906 |
| 2.567 | 29-IV-1.987 | 6A. BTA. | 7-V- 1.987-NO. | 2.386 |
| 4.278 | 3-VII-1.987 | 6A. BTA. | 23-VII-1987 NO. | 215.652 |
| 2.657 | 25- IV-1.988 | 6A. BTA. | 19- V -1988-NO. | 2,740 |
| 9.033 | 21-XII-1.990 | 6A. BTA. | 10- I - 1991-NO. | 3.786 |
| 25 | 3- I -1.991 | 6A. BTA. | 10- I - 1991-NO. | 3.787 |
| 1.608 | 8-III-1.991 | 6A. BTA. | 14-III- 1991-NO. | 3.841 |
| 2.155 | 2-IV- 1.991 | 6A. BTA. | 8-IV - 1991-NO. | 3.862 |
| 797 | 7-II -1.991 | 6A. BTA. | 7- V -1991-NO. | 3.882 |
| 1.739 | 14-III-1.991 | 6A. BTA. | 7- V -1991-NO. | 3.881 |
| 5.886 | 21-VIII-1.991 | 6A. BTA | 27-VIII-1991 NO. | 4.019 |
| 8.596 | 4-XII -1.991 | 6A. BTA | 16-III -1992 NO. | 4.430 |
| 1.494 | 10-III -1.992 | 6A. BTA. | 19-III -1992 NO. | 4.436 |
| 4.205 | 8 -VII -1.992 | 6A. BTA. | 15-VII -1992 NO. | 4.554 |
| 8.829 | 16-XII -1.992 | 6A. BTA. | 24-XII -1992 NO. | 4.819 |
| 12 | 5-I -1.993 | 6 STAFE BTA | 13-I -1993 NO. | 4.850 |
| 4.877 | 29-VI -1.993 | 6 STAFE BTA | 7-VII -1993 NO. | 5.065 |
| 5.216 | 12-VII -1.993 | 6 STAFE BTA | 16-VII -1993 NO. | 5.077 |
| ACTA NO.71 | 2-IX- 1.993 | JUNTA DE SOCIOS | 29-IX- 1993 NO. | 5.174 |
| 2.034 | 18-IV- 1.995 | 6 STAFE BTA | 27- IV -1995 NO. | 5.937 |
| 2.227 | 25-IV-1.995 | 6 STAFE BTA | 18-VIII-1.995 NO. | 6.092 |
| 7.594 | 12-XII-1.995 | 6 STAFE BTA | 19- XII-1.995 NO. | 6.294 |
| 676 | 11- II-1.997 | 6 STAFE BTA | 14- II -1.997 NO. | 6.873 |

CERTIFICA:

REFORMAS:

| E.P. NO. | FECHA | NOTARIA | CIUDAD | FECHA | NO.INSC. |
|---|---|---|---|---|---|
| 0004506 | 1997/07/28 | 0006 | BOGOTA D.C. | 1997/09/02 | 00007115 |
| 0002103 | 1998/04/08 | 0006 | BOGOTA D.C. | 1998/04/21 | 00007426 |
| 0005326 | 1998/08/06 | 0006 | BOGOTA D.C. | 1998/08/13 | 00007544 |
| 0005538 | 1998/08/14 | 0006 | BOGOTA D.C. | 1998/08/27 | 00007564 |
| 0007760 | 1998/11/10 | 0006 | BOGOTA D.C. | 1998/11/12 | 00007644 |
| 0006709 | 1997/11/04 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2000/12/04 | 00008481 |
| 0003034 | 2003/05/30 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2003/06/04 | 00882729 |
| 0003786 | 2004/07/16 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2004/07/28 | 00009703 |
| 0001432 | 2005/03/18 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2005/04/07 | 00009917 |
| 0004818 | 2005/08/22 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2005/08/26 | 00010008 |
| 0005506 | 2007/07/17 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2007/07/24 | 00010841 |
| 5453 | 2009/10/19 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2009/10/21 | 00012243 |
| 1336 | 2010/03/16 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2010/03/24 | 00012506 |
| 915 | 2011/02/28 | 0006 | BOGOTA D.C. | 2011/03/03 | 00013022 |

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO [illegible] ACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES

CERTIFICA:

CAPITAL SOCIAL: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. PODRA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA ES DIRECTAMENTE DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
5 MAR. 2015
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

- SOCIO CAPITALISTA (S)
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS ( 1200 ) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO
CAVELIER GAVIRIA GERMAN
QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERA

COMO NOTARIA SESENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE DADO A LA VISTA EN BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

- 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SESENTA Y SEIS DE BOGOTA

INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE | IDENTIFICACION |
|---|---|
| DIRECTORA | |
| ZAPATA GIRALDO ADRIANA | C.C. 000000051680061 |
| REPRESENTANTE LEGAL | |
| ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO | N.I.T. 000008001722568 |
| REPRESENTANTE LEGAL | |
| GALLON GIRALDO CARLOS | C.C. 000000019066425 |
| REPRESENTANTE LEGAL | |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100 |
| SOCIO COLECTIVO | |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100 |
| SOCIO COLECTIVO | |
| ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO | N.I.T. 000008001722568 |

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE | IDENTIFICACION |
|---|---|
| SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO | |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100 |

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C ) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA ( 180 ) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE | IDENTIFICACION |
|---|---|
| REVISOR FISCAL | |
| RINCON PALOMINO MIGUEL ALFONSO | C.C. 000000002877024 |

CERTIFICA:

QUE DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA. BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

*01*

*1015807 76*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011 HORA 11:48:29

R030684524 PAGINA: 3 de 3

* * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,700
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

## REPRESENTACION

## REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

PURDUE PHARMA L. P.

domiciliado (s) en/of: One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, U.S.A./Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and/or suits against us.

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA TENGO DEL CIRCULO DE BOGOTA
CERTIFICO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA DE BOGOTA

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 5, 2011

En/in Stamford, Connecticut 06901 (USA)

Por/by Philip C. Strassburger

V.P., Intellectual Property Counsel

Firma/Signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by J BARBARA. SEIXAS

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

4. in the State of Connecticut for the term of **November 1, 2007 to October 31, 2012**

## CERTIFIED

5. at Hartford, Connecticut

6. on **January 19, 2011**

7. by DENISE W. MERRILLSecretary of the State of Connecticut

8. Number : 2011-0437

9. Seal :




COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

- 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10. Signature

Secretary of the State

529
530

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____

de la compañía PURDUE PHARMA L. P.

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Estados Unidos de América

que la dirección de dicha compañía es One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, Estados Unidos de América

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Philip C. Strassburger

is authentic, that the signatory currently acts in the position of Vice President, Intellectual Property Counsel

of the company PURDUE PHARMA L. P.

a company currently existing and organized under the laws of U.S.A.,

that the address is One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, U.S.A.

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Stamford, Connecticut (USA)

On JANUARY 5, 2011

Barbara Seixas

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

J. BARBARA SEIXAS
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2012

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

..... .....

© CAVELIER ABOG

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

Traducción Oficial No. 2011/426 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

(Se traduce del idioma Inglés la Certificación Notarial y la Apostilla anexas a un documento de Representación otorgado por PURDUE PHARMA L.P. el cual se encuentra escrito a doble columna en Inglés y Español, firmado el 5 de Enero de 2011 en Stamford, Connecticut 06901 (EE.UU.) por Philip C. Strassburger, VP, Asesor de Propiedad Intelectual)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Público certifica: que la firma que antecede de Philip C. Strassburger es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Vicepresidente, Asesor de Propiedad Intelectual de la compañía PURDUE PHARMA L.P., sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo con las leyes de Delaware, que la dirección de dicha compañía es One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Stamford, Connecticut, Estados Unidos de América

El 5 de Enero de 2011.

(Firmado)
El Notario Público
(Firma-sello)
Sello a tinta: J Barbara Seixas, Notario Público, Mi Comisión expira Octubre 31, 2012.

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País:
2. Este documento público ha sido firmado por
3. Actuando en calidad de
4. Lleva el sello/estampilla de

CERTIFICADO

5. En
6. El
7. Por
8. Número
9. Sello 10. Firma

---

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

- 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 2011/426
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

530

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por J. Barbara Seixas
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. en el Estado de Connecticut por el término de Noviembre 1, 2007 a Octubre 31, 2011

CERTIFICADO

5. En Hartford, Connecticut
6. El 19 de Enero de 2011.
7. Por Denise W. Merrill, Secretario de Estado de Connecticut
8. Número **2011-0437**
9. Sello (Sello)
10. Firma (Firmado)
    Secretario de Estado

---

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Marzo 2 de 2011.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
MAR 4 P 12:57
RECEPCIÓN LEGALIZACIONES

0554222
Hilda Aguilera
JURA QUE EL PRESENTE DOCUMENTO PRESENTADO COMPARECIÓ EN EL DESPACHO Y QUE LAS FIRMAS QUE APARECEN EN EL SON LAS FORMULADAS POR LA INTERESADA
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. _____
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

**QUINTO-** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS,** igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 5 de enero de 2011 por **PURDUE PHARMA L.P.** documento que está debidamente legalizado por Apostilla. ----------

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. ----------

**HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO**

**NOTA 1**. La Notaria les informa a los otorgantes : ----------

1. Que únicamente responde de la regularidad formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de las Declaraciones de los interesados (Art. 9º. Decreto 960 de 1970). ----------

**NOTA 2**. El (Los) compareciente (s) hace (n) constar que: ----------

1. Ha (n) verificado cuidadosamente su (s) nombre (s) y apellido (s), estado (s) civil (es), el número de su (s) documento (s) de identificación, y aprueba (n) esta escritura sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. ----------

2. Las declaraciones consignadas en esta escritura corresponden a la verdad y en consecuencia asume (n) la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. ----------

3.-Conoce (n) la Ley y sabe (n) que el notario responde de la regularidad formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones del (los) otorgante (s). Ni de la autenticidad del (los) documento (s) que forma (n) parte de este instrumento. ----------

EN CONSECUENCIA LA NOTARIA NO ASUME NINGUNA RESPONSABILIDAD POR ERRORES O INEXACTITUDES ESTABLECIDAS CON POSTERIORIDAD A LA FIRMA DEL (LOS) OTORGANTE ( S) Y DE LA NOTARIA. EN TAL CASO, ESTOS DEBEN SER CORREGIDOS DE LA MANERA PREVISTA EN EL DECRETO 960 DE 1970.----------

**CONSTANCIA NOTARIAL**: (Artículo 9 Decreto Ley 960 de 1970). El Notario responde de la regularidad formal del instrumento que autoriza, pero no de la

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

veracidad de las declaraciones de los interesados. Tampoco responde de la capacidad o aptitud legal de estos para celebrar el acto o contrato respectivo. ----

**OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN**. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 44.000 ----------

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: $3.700.oo

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: $3.700.oo

IVA: $ 16.544 ----------

RESOLUCIÓN 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010, MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 DE DICIEMBRE 30 DE 2010

**PAPEL NOTARIAL:** El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7-700100 897106,7-700100 897090.

EN BLANCO... EN BLANCO

**ADRIANA ZAPATA GIRALDO**

C.C. 51680001

TEL. 3473611

DIRECCIÓN.

QUIEN OBRA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD DENOMINADA **CAVELIER ABOGADOS**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

AMPARO QUINTERO ARTURO

**NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.**

| |
|---|
| *ELABORÓ: MILENA.R.1138* |
| *IDENTIFICÓ:* |
| *REVISÓ:* |
| *CERRÓ:* |

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

ES FIEL Y PRIMERA COPIA ( FOTOCOPIA ) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1115 DE FECHA MARZO 09 DE 2011.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA , MODIFICACION , O SUSTITUCIÒN , POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÀ, D.C. MARZO 11 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

**Attorney Docket No.: PT1452 PCT**

## ASSIGNMENT

I, Donald J. KYLE, a citizen of the United States of America, residing at 173 N. Main Street, Yardley, Pennsylvania 19067; and

I, Laykea TAFESSE, a citizen of the United States of America, residing at 11 Abbington Lane, Robbinsville, New Jersey 08691;

and each of us, if more than one person is identified above (hereinafter "ASSIGNOR"), in consideration of the sum of Ten Dollars ($10.00), or the equivalent thereof, and other good and valuable consideration, the sufficiency of which and receipt of which are hereby acknowledged, paid to ASSIGNOR by

PURDUE PHARMA L.P.

a Limited Partnership organized under the laws of Delaware, located at One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, Connecticut 06901-3431 (hereinafter "ASSIGNEE"), do hereby sell and assign to said ASSIGNEE, its successors and assigns, the below indicated right, title, and interest, **throughout the world**, in and to my Invention entitled:

## BUPRENORPHINE ANALOGS

invented by me and described in International Patent Application No. _____, filed on _____, (I authorize my attorney to insert the application number and filing date) and claiming priority to Provisional Patent Application No. 61/384,912,136, filed on September 21, 2010 and Provisional Patent Application No. 61/503,674, filed on July 1, 2011, in the United States of America, and all patents, divisions, reissues, continuations and any extensions thereof and rights of priority therein, and all applications for industrial property protection including, without limitation, all applications for patents, utility models, inventor's certificates and designs and rights of priority therein that may be filed for said Invention in any country, and including the right to claim the same priority rights from any previously filed applications under the International Agreement for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement, or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; said interest being my entire ownership interest in the same, to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns, or other legal representatives, to the full end of the term thereof, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me if this Assignment and sale had not been made.

And for the consideration aforesaid, I hereby covenant and agree to and with said ASSIGNEE, its successors and assigns, that whenever ASSIGNEE, its counsel or representative, or the counsel or representative of its successors or assigns, shall advise that an amendment to, or a division of, or any other proceeding or action in connection with an application concerning said Invention, including interference proceedings, is lawful and desirable, or that a reissue or

continuation or extension of such application or patent issuing therefrom is lawful and desirable, I will sign all papers and drawings, take all rightful oaths and affidavits, and do all acts necessary or required to be done for the procurement or enforcement of all lawful rights associated with the Invention, or for the reissue or continuation or extension of the same, will do all acts necessary or required to secure in said ASSIGNEE, its successors or assigns, the title to and full benefit of all rights hereby assigned, without charge to said ASSIGNEE or its successors or assigns, but at its or their expense; and I hereby appoint every present or future officer of said ASSIGNEE as my agent to sign all such papers and to do all such necessary acts on my behalf, to the fullest extent permitted by law.

And I hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks and any other granting authority to issue any Letters Patent or other evidence or forms of industrial property protection resulting from said Invention and application(s) concerning same to said ASSIGNEE, its successors or assigns.

I hereby grant my attorney or agent identified above power to insert in this Assignment any further identification that may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark Office or any other patent office for recordation of this document.

This Assignment shall have an effective date corresponding to the last date of execution.

I hereby represent that I have the full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict with this Assignment.

I declare under penalty of perjury under the laws of the United States of America, and under penalty of the laws of any other jurisdiction before which this document may be presented, that I have signed this document as my own free act and that all of the foregoing is true and correct.

Dated: 9/16/11

Donald J. KYLE, Inventor

Dated: 09/16/11

Laykea TAFESSE, Inventor

Expediente de Abogado No. : PT1452 PCT

**CESION**

Yo, Donald J. KYLE, un ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en 173N. Main Street, Yardley, Pennsylvania 19067; y

Yo, Laykea TAFESSE, un ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en 11 Abbington Lane, Robbinsville, New Jersey 08691;

Y cada uno de nosotros, si más de una persona esta identificada arriba (en adelante los "CEDENTES"), en contraprestación a la suma de Diez Dólares ($10.00), o el equivalente de los mismos, y otra buena y valorable contraprestación, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por el presente, pagados al CEDENTE por

PURDUE PHARMA L.P.

Una sociedad Limitada organizada bajo las leyes de Delaware, ubicada en One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, Connecticut 06901-3431 (en adelante el "CESIONARIO"), por el presente vendemos y cedemos al mencionado CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, el abajo indicado derecho, titulo e interés, **a lo largo del mundo**, en y para nuestra invención, titulada:

**ANALOGOS DE BUPRENORFINA**

Inventada por nosotros y descrita en la Solicitud de Patente No._____, presentada el _____, (Yo autorizo a mi apoderado insertar el número de solicitud y la fecha de presentación) y cualquier prioridad de reivindicación para la Solicitud de Patente Provisional No. 61/384,912,136, presentada el 21 de Septiembre de 2010 y la Solicitud de Patente Provisional No. 61/503,674, presentada el 1 de Julio de 2011, en los Estados Unidos de América, y todas las patentes, divisiones, re-expediciones, continuaciones y cualesquiera prorrogas de las mismas y derechos de prioridad en ellas, y todas las solicitudes para protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, todas las solicitudes para patentes, modelos industriales, certificados de inventor y diseños y derechos de prioridad en las mismas que puedan ser presentadas para la mencionada invención en cualquier país, e incluyendo el derecho a reivindicar los mismos derechos de prioridad de cualesquiera solicitudes previamente presentadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, o cualquier otro convenio internacional, o las leyes locales del país en el cual cualquier tal solicitud es presentada, como sea aplicable; dicho interés siendo mi completo interés de propiedad en el mismo, para ser tenido y disfrutado por el mencionado CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, para el completo fin del termino del mismo, como si completa y enteramente el mismo hubiera sido tenido y disfrutado por mi si esta Cesión y venta no se hubiera realizado.

Y por la contraprestación antes mencionada, Yo declaro y acuerdo para y con el mencionado CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, que cuando el CESIONARIO, su asesor o representante, o el asesor o representante de sus sucesores y cesionarios, aconsejen que una reforma o una división o

cualquier otro proceso o acción en relación con la solicitud relacionada con la mencionada invención, incluyendo procesos de interferencia, sea licita o deseable, o que la re-expedición o continuación o prorroga de tal solicitud o patente que se expida de la misma sea licita y deseable, firmaré todos los papeles y dibujos, tomare todos los juramentos y declaraciones necesarias, y realizaré todos los actos requeridos o necesarios para ser realizados para la obtención o cumplimiento de todos los derechos lícitos asociados con la Invención, o para la re-expedición o continuación o prorroga de los mismos, realizaré todos los actos necesarios o requeridos para asegurar en el mencionado CESIONARIO, sus sucesores o cesionarios, el titulo y el beneficio total de todos los derechos aquí cedidos, sin cargo para el mencionado CESIONARIO o sus sucesores o cesionarios, pero a su costo, y por el presente nombro todo funcionario presente o futuro del mencionado CESIONARIO como mi agente para firmar todos los tales papeles y para realizar todos los actos necesarios en mi nombre, en la máxima medida permitida por la ley.

Y por el presente autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y Marcas y a cualquier otra autoridad, expedir cualquier Certificado de Patente o cualquier otra evidencia o formatos de protección de propiedad industrial que resulten de la mencionada invención y solicitud(es) relacionadas con la misma al mencionado CESIONARIO, sus sucesores o cesionarios.

Por el presente otorgo a mi apoderado o agente identificado arriba, poder para insertar en esta Cesión cualquier identificación adicional que pueda ser necesaria o deseable para cumplir con las reglas de la Oficina de marcas y Patentes de los Estados Unidos o cualquier otra oficina de patentes para el registro de este documento.

Esta Cesión tendrá una fecha efectiva correspondiente a la última fecha de suscripción.

Por el presente declaro que tengo el pleno derecho para traspasar el completo interés aquí cedido, y que no he suscrito, y no suscribiré, ningún acuerdo que entre en conflicto con esta Cesión.

Declaro bajo penalidad de perjurio bajo las leyes de los Estados Unidos de América, y bajo penalidad de las leyes de cualquier otra jurisdicción ante la cual este documento pueda ser presentado que he firmado este documento como mi acto propio y libre y que todo lo anterior es verdadero y correcto.

Fechado: 9/14/11

(Firmado)
Donald J. KYLE, Inventor

Fechado: 9/16/11

(Firmado)
Laykea TAFESSE, Inventor

536

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**NIT : 800.176.089-2**
**- / -**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 13 - 0032920**

Bogotá D.C., Abril 09 de 2013 - 16:12:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR.PAGO |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 196871872 | 09/04/2013 | 11.680.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION | 500.000.00 | 500.000.00 |
| | | | | $500.000.00 |

**SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*****

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 13-100225- -00000-0000**

Fecha: 2013-04-18 16:44:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 536

Colo: 15004-841-005-7.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
### EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD FASE NACIONAL PCT


(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad

| (31) *Prioridad* | (32) *Fecha* | (33) *País* |
|---|---|---|
| 61/384,912 | 2010/09/21 | US |
| 61/503,674 | 2011/07/01 | US |

(51) Int Cl: **C07D 489/012**



(71)Solicitante(s) **PURDUE PHARMA L.P.**

(72) Inventor(es) **DONALD J. KYLE**
**LAYKEA TAFESSE**

(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**



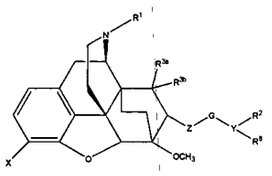
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/04/21
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 2011/09/20
No. de solicitud PCT/IB2011/002208

(87) Publicación internacional
Fecha: 2012/03/29
N° publicación: ***WO 2012/038813 A1***

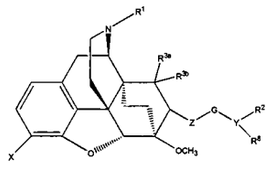

(54) Titulo: **ANALOGOS DE BUPRENORFINA**


**Resumen:**

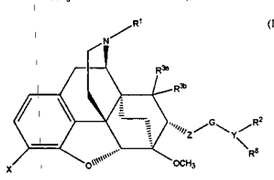
La presente invención está dirigida a los compuestos análogos de Buprenorfina de la Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB que se enseñan a continuación, en los cuales $R^1$, $R^2$, $R^8$, $R^{3a}$, $R^{3b}$, G, X, Z e Y son como se han definido en la descripción.



(I)



(IA)



(IB)

Los compuestos de la invención son útiles para tratar el dolor, la constipación, y otras condiciones moduladas por la actividad de los receptores opioide y ORL-1.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-100225- -00000-0000

Fecha: 2013-04-18 16:44:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~536~~ 537

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐