



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 562**

51 Int. Cl.:

**C07D 337/08** (2006.01)

**C07C 271/24** (2006.01)

**C07D 313/08** (2006.01)

**A61K 31/27** (2006.01)

**A61K 31/335** (2006.01)

**A61K 31/38** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06753681 .3**

96 Fecha de presentación : **17.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1891035**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54

Título: **Derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos y su utilización para la producción de medicamentos.**

30

Prioridad: **20.05.2005 DE 10 2005 023 944**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2011**

73

Titular/es: **Grünenthal GmbH**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

72

Inventor/es: **Hinze, Claudia;**  
**Frank, Robert;**  
**Jostock, Ruth;**  
**Schiene, Klaus;**  
**Haurand, Michael y**  
**Hennies, Hagen-Heinrich**

74

Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 361 562 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos y su utilización para la producción de medicamentos

5 La presente invención se refiere a derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de dichos compuestos para la producción de medicamentos.

10 El tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, tiene gran importancia en medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto también en la gran cantidad de trabajos científicos que ha aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

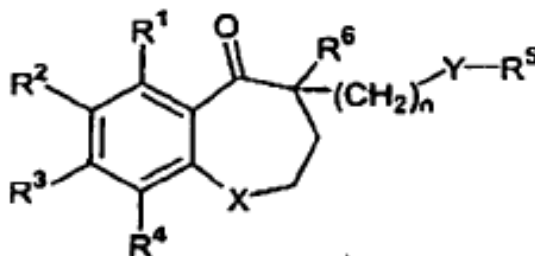
15 El receptor vainilloide subtipo 1 (VR1/TRPV1), que frecuentemente también se denomina receptor de la capsaicina, constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático. Este receptor se estimula a través de vainilloides, por ejemplo capsaicina, calor y protones, entre otras cosas, y desempeña un papel principal en el origen del dolor. Además es importante para otros numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, por ejemplo migrañas; depresiones; enfermedades neurodegenerativas; trastornos cognitivos; estados de ansiedad; epilepsia, tos; diarrea; prurito; trastornos del sistema cardiovascular; trastornos alimentarios; dependencia de fármacos; abuso de fármacos y, en particular, incontinencia urinaria.

20 De la publicación de Klein y col., Chemische Berichte, tomo 101, páginas 84-93 (1968), se conocen reacciones de fenantrenoquinona con compuestos diazo alifáticos. La publicación de D. Astill y V. Boekelheide da a conocer la síntesis de derivados de 1-benzazepina (Journal of the American Chemical Society, páginas 4079-84, 1955). El documento US 6.384.072 B1 da a conocer derivados de benzociclohepteno, el documento WO 2004/052845 derivados de tetrahidronaftalena como antagonistas de los receptores vainilloides y el documento WO 2005/044802 derivados de tetrahidroquinolinurea. Además, la publicación de Walpole y col. da a conocer análogos de la capsaicina (J. Med. Chem. 1994, 37, 1942-1954).

30 Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en proponer nuevos compuestos que sean particularmente adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervengan, al menos en parte, los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

35 Sorprendentemente se ha comprobado que algunos derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos de la fórmula general I mostrada más abajo son adecuados para el tratamiento del dolor y presentan una excelente afinidad por el receptor vainilloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1). Además, estos derivados de cicloheptanona benzocondensados según la invención también presentan una alta afinidad por los receptores cannabinoides CB1 (receptores CB1) y/o CB2 (receptores CB2). Por consiguiente, los compuestos de cicloheptanona benzocondensados según la invención son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1) y/o los receptores cannabinoides CB1 (receptores CB1) y/o los receptores cannabinoides CB2 (receptores CB2).

40 Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos de fórmula general I,



I

45 donde

n es 1, 2 o 3;

## ES 2 361 562 T3

- X representa CH<sub>2</sub>, O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, N(H), N(R<sup>7</sup>), N[C(=O)-R<sup>8</sup>] o N[C(=O)-O-R<sup>9</sup>];
- Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=O)-N(H), O-C(=S)-N(H), N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H), indicándose siempre en último lugar el átomo que se une al grupo R<sup>5</sup>;
- 5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NC, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -SH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NH-R<sup>14</sup>, -NH-C(=O)-R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-R<sup>18</sup>, -C(=O)-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(=O)-H, -C(=O)-R<sup>21</sup>, -C(=O)-OH, -C(=O)-OR<sup>22</sup>, -O-C(=O)-R<sup>23</sup> o un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido;
- 10 R<sup>5</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>24</sup>; un grupo -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido, y/o unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;
- 15 R<sup>6</sup> representa un grupo hidrógeno; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z-R<sup>26</sup>, siendo p = 1, 2 o 3; o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>27</sup>, siendo q = 1, 2 o 3;
- 20 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que está unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;
- 25 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido, y/o unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;
- Z representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=O)-N(H), O-C(=S)-N(H), N(H), N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H), indicándose siempre en último lugar el átomo que se une al grupo R<sup>26</sup>;
- 30 R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido;
- 35 R<sup>26</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>28</sup>; un grupo -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>29</sup>; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido, y/o unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-; y
- 40 R<sup>27</sup> representa un grupo hidrógeno;
- y donde
- en caso dado los grupo alifáticos C<sub>1-10</sub> arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH y -NH<sub>2</sub>;
- 45 en caso dado los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -alquilo(C<sub>1-10</sub>), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>),
- 50 C(=O)-N-(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, fenilo y -O-bencilo;
- 55

y en caso dado los grupos heteroarilo arriba mencionados pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

- 5 en caso dado los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), C(=O)-N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, fenilo y -O-bencilo;

y los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados tienen en cada caso 5, 6 y 7 miembros y opcionalmente pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

- 20 en caso dado los grupos cicloalifáticos arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), C(=O)-N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, fenilo y -O-bencilo;

y en caso dado los grupos cicloalifáticos arriba mencionados pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

- 35 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.
- 40 Preferentemente se excluyen derivados de cicloheptanona benzocondensados de fórmula general I conocidos donde X representa CH<sub>2</sub>; R<sup>6</sup> representa un grupo hidrógeno o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z-R<sup>26</sup>, siendo p = 1, 2 o 3; Z representa O u O-C(=O); R<sup>26</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido al menos de forma simple; n es igual a 1, 2 o 3; Y representa O u O-C(=O); R<sup>5</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido al menos de forma simple; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan en cada caso uno cualquiera de los sustituyentes arriba mencionados.

- 50 En el sentido de esta invención, los grupos alifáticos incluyen grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser ramificados o de cadena lineal y pueden no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, con preferentemente de 1 a 6 (es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6) átomos de carbono, es decir alquilos(C<sub>1-6</sub>), alquenos(C<sub>2-6</sub>) y alquinos(C<sub>2-6</sub>). Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente se seleccionan grupos alifáticos de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), 2-metilpropenilo, propinilo (-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, octenilo y octinilo.

- 60 En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con los grupos alifáticos se entiende (siempre que no se defina de otra forma) la sustitución simple o múltiple, preferente la sustitución simple, doble, triple, cuádruple, quintuple, séxtuple, séptuple, óctuple o nóuple, de uno o más átomos de hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH y NH<sub>2</sub>, teniendo lugar la sustitución múltiple en átomos iguales o diferentes de forma múltiple, por ejemplo doble o triple, por ejemplo de forma triple en el

mismo átomo de C como en el caso del  $-CF_3$  o el  $-CH_2CF_3$ , o en lugares diferentes como en el caso del  $-CH(OH)-CH=CCl-CH_2Cl$ . La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes. Algunos grupos alifáticos sustituidos preferentes son  $-CH_2-Cl$ ,  $-CH_2-Br$ ,  $-CH_2-CH_2-Cl$ ,  $-CH_2-CH_2-Br$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-Br$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-NO_2$ ,  $-CF_2-CF_3$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CCl_2-CCl_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-CH_2-NO_2$ ,  $-CF_2-CF_2-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2CN$  y  $-CH_2-CH_2-CH_2-NO_2$ .

Para los fines de la presente invención, por la expresión "grupo arilo" se ha de entender preferentemente un grupo seleccionado de entre el grupo que incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente. Preferentemente el arilo consiste en fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, igual o diferente.

En el sentido de la presente invención, los grupos heteroarilo consisten en heterociclos que son heteroaromáticos. Los grupos heteroarilo tienen de 5 a 14 miembros, es decir 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros, y presentan 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, igual o diferente.

Como ejemplos de grupos heteroarilo en el sentido de la presente invención se mencionan: tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridiazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, [1,2,3]-benzotiazolilo, [2,1,3]-benzoxadiazolilo y [1,2,3]-benzoxadiazolilo.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con los grupos arilo y heteroarilo se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo simple, doble, triple, cuádruple o quíntuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes adecuados. Siempre que el significado de estos sustituyentes adecuados en relación con los grupos arilo o heteroarilo no esté definido en algún otro lugar de la descripción o en las reivindicaciones, algunos sustituyentes adecuados son: F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo( $C_{1-10}$ ),  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,  $-SH$ ,  $-S$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-alquilo(C_{1-5})$ ,  $-C(=O)-OH$ ,  $-C(=O)-O$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-O-C(=O)$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-NH$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-N$ (alquilo( $C_{1-5}$ ))<sub>2</sub>,  $-NH-C(=O)-O$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-C(=O)-H$ ,  $-C(=O)$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $C(=O)-N$ (alquilo( $C_{1-5}$ ))<sub>2</sub>,  $-S(=O)_2$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-S(=O)_2$ -fenilo,  $-NH-S(=O)_2$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-S(=O)_2-NH$ -alquilo( $C_{1-5}$ ), ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo,  $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo,  $-O$ -fenilo,  $-O$ -bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo,  $-S(=O)_2$ -fenilo,  $-O$ -fenilo,  $-O$ -bencilo, fenilo,  $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br,  $-OH$ ,  $CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $NO_2$ ,  $-alquilo(C_{1-5})$ ,  $-O$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ , fenilo y  $-O$ -bencilo.

En este contexto, la sustitución múltiple tiene lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

En el sentido de esta invención, los grupos cicloalifáticos son grupos hidrocarburo cíclicos saturados o insaturados de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo cada grupo estar no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente. Los grupos cicloalifáticos pueden presentar 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno (NH) y azufre.

Como ejemplos de grupos cicloalifáticos se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, ciclononilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo.

En el sentido de la presente invención, por un sistema de anillo monocíclico o policíclico se entienden grupos hidrocarburo monocíclicos o policíclicos que pueden estar saturados o insaturados y en caso dado presentar 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros de anillo, seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre. Un sistema de anillo monocíclico o policíclico de este tipo puede estar condensado (anillado) por ejemplo con un grupo arilo o heteroarilo.

Siempre que esté presente un sistema de anillo policíclico, por ejemplo un sistema de anillo bicíclico, los diferentes anillos pueden presentar, en cada caso independientemente entre sí, un grado de saturación diferente, es decir pueden ser saturados o insaturados. Preferentemente, un sistema de anillo policíclico consiste en un sistema de anillo bicíclico.

Como ejemplos de grupos arilo que están condensados con un sistema de anillo monocíclico o policíclico se mencionan: [1,3]-benzodioxolilo, [1,4]-benzodioxanilo, [1,2,3,4]-tetrahidronaftilo, [1,2,3,4]-tetrahidroquinolinilo, [1,2,3,4]-tetrahidroquinazolinilo y [3,4]-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con los grupos cicloalifáticos y sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos se entiende (siempre que no se defina de otra manera) la sustitución simple o múltiple, preferente la sustitución simple, doble, triple, cuádruple, quíntuple, séxtuple, séptuple, óctuple o nóuple, de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), C(=O)-N-(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, fenilo y -O-bencilo. La sustitución múltiple puede tener lugar en átomos iguales o diferentes de forma múltiple, por ejemplo doble o triple. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

Son especialmente preferentes los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada en los que

- n es igual a 1;
- X representa CH<sub>2</sub>, O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, N(H), N(R<sup>7</sup>), N[C(=O)-R<sup>8</sup>] o N[C(=O)-O-R<sup>9</sup>];
- Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H);
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NC, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, etilo, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, n-propilo, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo;
- R<sup>5</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>24</sup>; un grupo -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, bencilo, fenetilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo el grupo estar unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- y opcionalmente estar sustituido en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -NH-C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;
- R<sup>6</sup> representa un grupo hidrógeno; -(CH<sub>2</sub>)-Z-R<sup>26</sup>; o -(CH<sub>2</sub>)-OR<sup>27</sup>;
- R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en bencilo y fenetilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;
- R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, etilo, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, bencilo y fenetilo,

pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

5 Z representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H);

R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub> y -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

10

R<sup>26</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>28</sup>; un grupo -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>29</sup>; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, bencilo, fenetilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo el grupo estar unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- y opcionalmente estar sustituido en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -NH-C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

15

20

25

30

R<sup>27</sup> representa un grupo hidrógeno; y

R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub> y -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

35

40 quedando excluidos los derivados de cicloheptanona benzocondensados de fórmula general I donde X representa CH<sub>2</sub>; R<sup>6</sup> representa hidrógeno o -(CH<sub>2</sub>)-Z-R<sup>26</sup>; Z representa O u O-C(=O); R<sup>26</sup> representa un grupo alifático; n es igual a 1; Y representa O u O-C(=O); R<sup>5</sup> representa un grupo alifático; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan en cada caso uno cualquiera de los sustituyentes arriba mencionados;

45

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Son totalmente preferentes los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada en los que

50

n es igual a 1;

X representa CH<sub>2</sub>, O, S, S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>;

Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H);

55

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, -SF<sub>5</sub>, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, etilo, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo y n-pentilo;

- $R^5$  representa un grupo  $-C(=O)-R^{24}$ ; un grupo  $-S(=O)_2-R^{25}$ ; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, piridinilo, indolilo, tiazolilo y oxazolilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br,  $-SF_5$ ,  $-CF_3$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;
- 10  $R^6$  representa un grupo hidrógeno;  $-(CH_2)-Z-R^{26}$ ; o  $-(CH_2)-OR^{27}$ ;
- $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CF_2H$ , etilo,  $-C_2F_5$ , n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo;
- 15 Z representa O,  $O-C(=O)$ ,  $O-C(=O)-O$ ,  $O-S(=O)_2$ ,  $O-C(=S)-N(H)$  u  $O-C(=O)-N(H)$ ;
- $R^{24}$  y  $R^{25}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-S-CF_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;
- 20  $R^{26}$  representa un grupo  $-C(=O)-R^{28}$ ; un grupo  $-S(=O)_2-R^{29}$ ; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, piridinilo, indolilo, tiazolilo y oxazolilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br,  $-SF_5$ ,  $-CF_3$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;
- 25  $R^{27}$  representa un grupo hidrógeno; y
- 30  $R^{28}$  y  $R^{29}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-S-CF_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;
- 35 quedando excluidos los derivados de cicloheptanona benzocondensados de fórmula general I en los que X representa  $CH_2$ ;  $R^6$  representa hidrógeno o  $-(CH_2)-Z-R^{26}$ ; Z representa O u  $O-C(=O)$ ;  $R^{26}$  representa un grupo alifático; n es igual a 1; Y representa O u  $O-C(=O)$ ;  $R^5$  representa un grupo alifático; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan en cada caso uno cualquiera de los sustituyentes arriba mencionados;
- 40 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.
- 45 Son incluso especialmente preferentes los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada seleccionados de entre el grupo consistente en
1. pentilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
  2. fenilcarbamato de 4-(fenil-carbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]tiepin-4-ilmetilo
  3. fenilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
  4. (3-trifluorometilfenil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
  5. (4-bromofenil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
  6. ciclohexilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]tiepin-4-ilmetilo



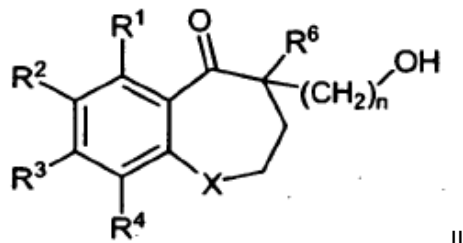
7. ciclohexilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
8. ciclohexilcarbamato de 6-(ciclohexil-carbamoiloximetil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo
9. fenil-tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]-tiepin-4-ilmetilo)
- 5 10. N-(4-metil-fenilsulfonil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
11. naftalen-1-iltiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo)
12. pentilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo
13. pentilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
14. pentilcarbamato de 4-(pentilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo
- 10 15. fenil-tiocarbamato O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo)
16. 2,4-difluorofenil-carbamato de 4-(2,4-difluorofenilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo
17. (3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo)
- 15 18. (3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo)
19. benzoilcarbamato de 4-benzoil-carbamoiloximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-ilmetilo
20. (2,4-difluorofenil)carbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo
- 20 21. (2,4-difluorofenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo)
22. (3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(6-hidroximetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo)
23. (2,4-difluorofenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-ilmetilo)
- 25 24. (2,4-difluorofenil)tiocarbamato de O-(6-hidroximetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo)
25. (3-trifluorometil-fenil)carbamato de 4-(3-trifluorometil-fenil)-carbamoil-oximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo
26. butilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
- 30 27. butilcarbamato de 4-(butilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]tiepin-4-ilmetilo y
28. (4-trifluorometoxi-fenil)carbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

También pueden ser preferentes los compuestos según la invención que en el ensayo FLIPR a una concentración 10  $\mu\text{M}$  presentan una inhibición de la afluencia de iones  $\text{Ca}^{2+}$  a los ganglios de la raíz dorsal de la rata de al menos un 10%, preferentemente al menos un 30%, de forma especialmente preferente al menos un 50%, de forma totalmente preferente al menos un 70% y de forma particularmente preferente al menos un 90%, en comparación con la inhibición máxima de la afluencia de iones  $\text{Ca}^{2+}$  alcanzable con la capsaicina a una concentración 10  $\mu\text{M}$ .

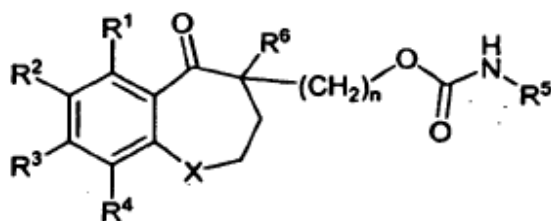
En el ensayo FLIPR se cuantifica la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$  con ayuda de un colorante sensible al  $\text{Ca}^{2+}$  (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE. UU.), tal como se describe más abajo.

- 5 Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II



en la que X, n y  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  tienen el significado arriba mencionado y  $\text{R}^6$  representa hidrógeno,  $(\text{CH}_2)_q\text{-NH}_2$  o  $(\text{CH}_2)_q\text{-OR}^{27}$ , teniendo q y  $\text{R}^{27}$  el significado arriba mencionado,

- 10 se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general  $\text{R}^5\text{-N=C=O}$  y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general  $\text{R}^{26}\text{-N=C=O}$ , teniendo  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^{26}$  en caso dado el mismo significado arriba mencionado, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia,



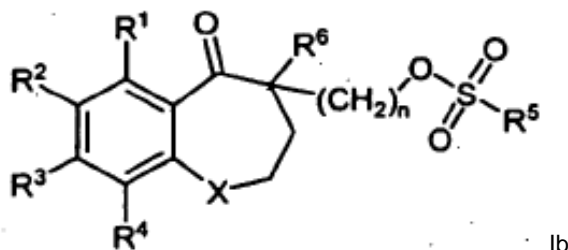
15

Ia

en la que X, n y  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^5$  tienen el significado arriba mencionado y  $\text{R}^6$  representa hidrógeno,  $(\text{CH}_2)_p\text{-O-C(=O)-N(H)-R}^{26}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{-N(H)-C(=O)-N(H)-R}^{26}$  o  $(\text{CH}_2)_q\text{-OR}^{27}$ , teniendo p, q,  $\text{R}^{26}$  y  $\text{R}^{27}$  el significado arriba mencionado;

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

- 20 al menos un compuesto de fórmula general II en la que X, n y  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  tienen el significado arriba mencionado y  $\text{R}^6$  representa hidrógeno o  $(\text{CH}_2)_q\text{-OR}^{27}$ , teniendo q y  $\text{R}^{27}$  el significado arriba mencionado, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general  $\text{R}^5\text{-S(=O)}_2\text{-LG}$  y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general  $\text{R}^{26}\text{-S(=O)}_2\text{-LG}$ , teniendo  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^{26}$  en caso dado el mismo significado arriba mencionado y siendo LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib,



Ib

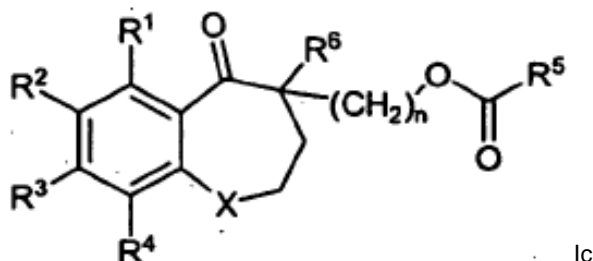
- 30 en la que X, n y  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^5$  tienen el significado arriba mencionado y  $\text{R}^6$  representa hidrógeno,  $(\text{CH}_2)_p\text{-O-S(=O)}_2\text{-R}^{26}$  o  $(\text{CH}_2)_q\text{-OR}^{27}$ , teniendo p, q,  $\text{R}^{26}$  y  $\text{R}^{27}$  el significado arriba mencionado;

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

al menos un compuesto de fórmula general II en la que X, n y  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  tienen el significado arriba mencionado y  $\text{R}^6$  representa hidrógeno o  $(\text{CH}_2)_q\text{-OR}^{27}$ , teniendo q y  $\text{R}^{27}$  el significado arriba mencionado,

se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general  $R^5-C(=O)-LG$  y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general  $R^{26}-S(=O)-LG$ , teniendo  $R^5$  y  $R^{26}$  en caso dado el significado idéntico arriba mencionado y siendo LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ic,

5

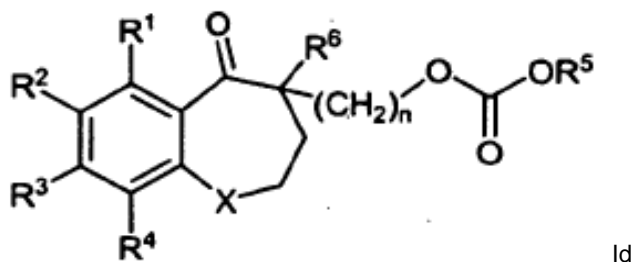


en la que X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado y  $R^6$  representa hidrógeno,  $-(CH_2)_p-O-C(=O)-R^{26}$  o  $-(CH_2)_q-OR^{27}$ , teniendo p, q,  $R^{26}$  y  $R^{27}$  el significado arriba mencionado;

10 y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

al menos un compuesto de fórmula general II en la que X, n y  $R^1$  a  $R^4$  tienen el significado arriba mencionado y  $R^6$  representa hidrógeno o  $-(CH_2)_q-OR^{27}$ , teniendo q y  $R^{27}$  el significado arriba mencionado, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general  $R^5-O-C(=O)-LG$  y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general  $R^{26}-O-C(=O)-LG$ , teniendo  $R^5$  y  $R^{26}$  en caso dado el mismo significado arriba mencionado y siendo LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Id,

15

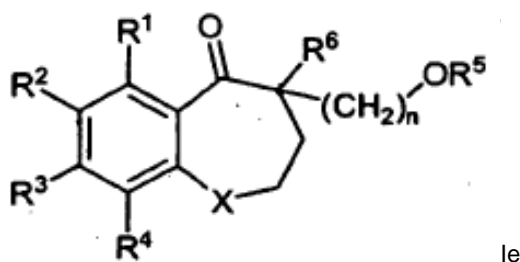
20 en la que X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado y  $R^6$  representa hidrógeno,  $-(CH_2)_p-O-C(=O)-O-R^{26}$  o  $-(CH_2)_q-OR^{27}$ , teniendo p, q,  $R^{26}$  y  $R^{27}$  el significado arriba mencionado;

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

al menos un compuesto de fórmula general II en la que X, n y  $R^1$  a  $R^4$  tienen el significado arriba mencionado y  $R^6$  representa hidrógeno,  $-(CH_2)_q-NH_2$  o  $-(CH_2)_q-OR^{27}$ , teniendo q y  $R^{27}$  el significado arriba mencionado, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general  $R^5-LG$  y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general  $R^{26}-LG$ , teniendo  $R^5$  y  $R^{26}$  en caso dado el mismo significado arriba mencionado y siendo LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ie,

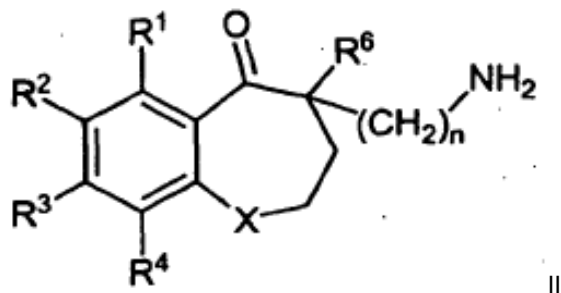
25

30



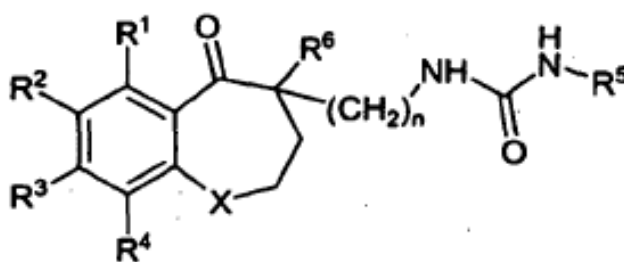


- una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general  $R^{26}$ -LG, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_p$ -O- $R^{26}$ , y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o
- 5
- en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If, en las que X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_q$ -OR<sup>27</sup>, siendo R<sup>27</sup> hidrógeno, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general  $R^{26}$ -N=C=S, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_p$ -O-C(=S)-N(H)- $R^{26}$ , y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o
- 10
- en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If, en las que X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_p$ -NH<sub>2</sub>, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general  $R^{26}$ -N=C=S, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_p$ -N-C(=S)-N(H)- $R^{26}$ , y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o
- 15
- 20
- en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If, en las que X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_p$ -NH<sub>2</sub>, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general  $R^{26}$ -N=C=O, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_p$ -N-C(=O)-N(H)- $R^{26}$ , y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o
- 25
- 30
- en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If, en las que X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_p$ -NH<sub>2</sub>, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general  $R^{26}$ -LG, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde X, n y  $R^1$  a  $R^5$  tienen el significado arriba mencionado, Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H) y  $R^6$  representa  $-(CH_2)_p$ -N(H)- $R^{26}$ , y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;
- 35
- 40
- y en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If en las que n,  $R^1$  a  $R^6$  e Y tienen el significado arriba mencionado y X representa S se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de metaperyodato de sodio para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde n,  $R^1$  a  $R^6$  e Y tienen el significado arriba mencionado y X representa S(=O), y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;
- 45
- 50
- y en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If, en las que n,  $R^1$  a  $R^6$  e Y tienen el significado arriba mencionado y X representa S, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de peróxido de hidrógeno y ácido acético para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde n,  $R^1$  a  $R^6$  e Y tienen el significado arriba mencionado y X representa S(=O)<sub>2</sub>, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.
- Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II



II

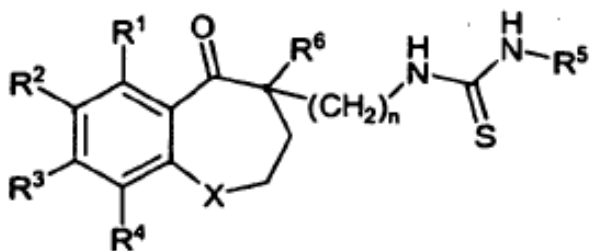
- 5 en la que X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> tienen el significado arriba mencionado y R<sup>6</sup> representa hidrógeno o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, teniendo q el significado arriba mencionado, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general R<sup>5</sup>-N=C=O y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general R<sup>26</sup>-N=C=O, teniendo R<sup>5</sup> y R<sup>26</sup> en caso dado el mismo significado arriba mencionado, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ig,



Ig

- 10 en la que X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado y R<sup>6</sup> representa hidrógeno o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)-C(=O)-N(H)-R<sup>26</sup>, teniendo p, y R<sup>26</sup> el significado arriba mencionado; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

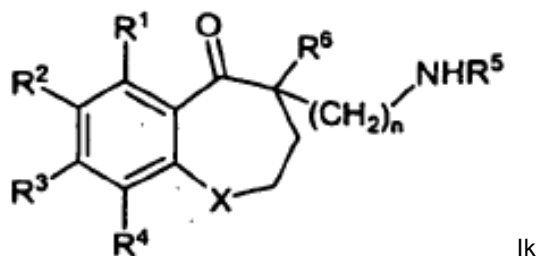
- 15 al menos un compuesto de fórmula general III se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general R<sup>5</sup>-N=C=S y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general R<sup>26</sup>-N=C=S, teniendo R<sup>5</sup> y R<sup>26</sup> en caso dado el mismo significado arriba mencionado, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ih,



Ih

- 20 en la que X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado y R<sup>6</sup> representa hidrógeno o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(H)-C(=S)-N(H)-R<sup>26</sup>, teniendo p, y R<sup>26</sup> el significado arriba mencionado; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

- 25 al menos un compuesto de fórmula general III se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general R<sup>5</sup>-LG y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general R<sup>26</sup>-LG, teniendo R<sup>5</sup> y R<sup>26</sup> en caso dado el mismo significado arriba mencionado y siendo LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ik,



en la que X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado y R<sup>6</sup> representa hidrógeno o  $-(CH_2)_p-R^{26}$ , teniendo p, y R<sup>26</sup> el significado arriba mencionado; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

- 5 en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ig, Ih o Ik, en las que X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado, Y representa N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H) y R<sup>6</sup> representa  $-(CH_2)_p-NH_2$ , se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general R<sup>26</sup>-N=C=O, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ig, Ih o Ik donde X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado, Y representa N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H) y R<sup>6</sup> representa  $-(CH_2)_p-N(H)-C(=O)-N(H)-R^{26}$ , y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

- 15 en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ig, Ih o Ik, en las que X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado, Y representa N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H) y R<sup>6</sup> representa  $-(CH_2)_p-NH_2$ , se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica, con al menos un compuesto de fórmula general R<sup>26</sup>-N=C=S, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ig, Ih o Ik donde X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado, Y representa N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H) y R<sup>6</sup> representa  $-(CH_2)_p-N(H)-C(=S)-N(H)-R^{26}$ , y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla; o

- 20 en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ig, Ih o Ik, en las que X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado, Y representa N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H) y R<sup>6</sup> representa  $-(CH_2)_p-NH_2$ , se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general R<sup>26</sup>-LG, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ig, Ih o Ik donde X, n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado arriba mencionado, Y representa N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H) y R<sup>6</sup> representa  $-(CH_2)_p-N(H)-R^{26}$ , y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

- 30 y en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ig, Ih o Ik, en las que n, R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup> e Y tienen el significado arriba mencionado y X representa S, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de metaperyodato de sodio, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde n, R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup> e Y tienen el significado arriba mencionado y X representa S(=O), y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

- 35 y en caso dado al menos un compuesto de fórmulas generales Ig, Ih o Ik, en las que n, R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup> e Y tienen el significado arriba mencionado y X representa S, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de peróxido de hidrógeno y ácido acético, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, Ib, Ic, Id o Ie donde n, R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup> e Y tienen el significado arriba mencionado y X representa S(=O)<sub>2</sub>, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

- 40 La reacción de los compuestos de fórmulas generales II, III, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y Ik con isocyanatos o isotiocyanatos de fórmulas generales R<sup>5</sup>-N=C=O, R<sup>5</sup>-N=C=S, R<sup>26</sup>-N=C=O y R<sup>26</sup>-N=C=S tiene lugar en un medio de reacción seleccionado preferentemente de entre el grupo consistente en acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahydrofurano, dietil éter, tolueno, benceno, etanol, metanol, agua y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, a temperaturas entre 0°C y 100°C. Preferentemente, la reacción tiene lugar en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, diclorometano y cloroformo bajo irradiación de microondas.

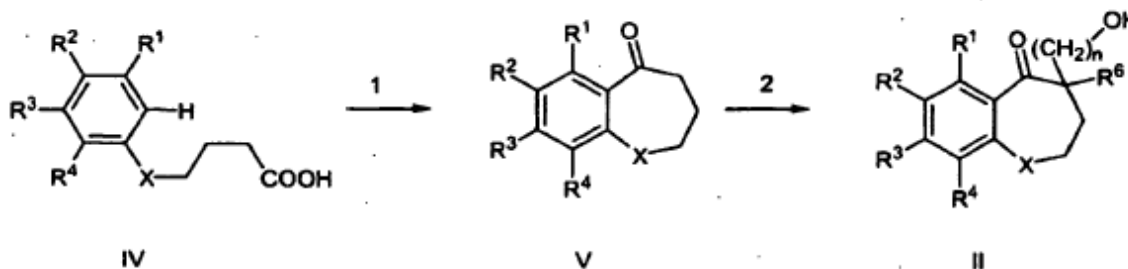
- 50 La reacción de los compuestos de fórmulas generales II, III, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y Ik con los derivados de ácido carboxílico, derivados de ácido carbónico o derivados de ácido sulfónico de fórmula general R<sup>5</sup>-C(=O)-LG, R<sup>26</sup>-C(=O)-LG, R<sup>5</sup>-O-C(=O)-LG, R<sup>26</sup>-O-C(=O)-LG, R<sup>5</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-LG y R<sup>26</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-LG tiene lugar en un medio de reacción seleccionado preferentemente de entre el grupo consistente en dietil éter, piridina, tetrahydrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de una base orgánica seleccionada preferentemente de

entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina, piridina y diisopropiletilamina, o de una base inorgánica, preferiblemente a temperaturas entre  $-70^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ .

- 5 La reacción de los compuestos de fórmulas generales II, III, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh y lk con los compuestos de fórmulas generales  $\text{R}^5\text{-LG}$  y  $\text{R}^{26}\text{-LG}$  tiene lugar en un medio de reacción seleccionado preferentemente de entre el grupo consistente en diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietil éter, dioxano y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de sodio y/o hidruro de potasio.

Los compuestos de fórmula general II se pueden obtener tal como se describe en el Esquema 1:

10 **Esquema 1**



- 15 En el paso 1, los compuestos de fórmula general IV, donde  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  tienen el significado arriba mencionado y X representa O, S, N(H),  $\text{N}(\text{R}^7)$ ,  $\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{-R}^9]$  o  $\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^9]$ , se someten a reacción en un medio de reacción ácido, preferentemente en un medio de reacción ácido seleccionado de entre el grupo consistente en ácido sulfúrico y ácido polifosfórico, de forma especialmente preferente en ácido polifosfórico, a temperaturas entre  $20^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , para obtener compuestos de fórmula general VI donde  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  tienen el significado arriba mencionado y X representa O, S, N(H),  $\text{N}(\text{R}^7)$ ,  $\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{-R}^9]$  o  $\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^9]$ .

- 20 La síntesis de 3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiopin-5-ona (fórmula general V,  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  en cada caso iguales a H y X igual a S) ha sido descrita por V. J. Traynelis y col., en Journal of Organic Chemistry 1961, 26, 2728-2733. La síntesis de 3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepina (fórmula general V,  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  en cada caso iguales a H y X igual a O) ha sido descrita por G. Fontaine y col., en Annales de Chimie 1968, 3, 179-191. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran parte de la presente exposición.

- 25 En el paso 2, los compuestos de fórmula general VI, en la que  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  tienen el significado arriba mencionado y X representa  $\text{CH}_2$ , O, S, N(H),  $\text{N}(\text{R}^7)$ ,  $\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{-R}^9]$  o  $\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^9]$ , se someten a reacción en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, agua, dimetilformamida, diclorometano, tolueno, dietil éter y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base inorgánica, de forma especialmente preferente en presencia de carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio y carbonato de magnesio, con formaldehído, un equivalente de formaldehído o una solución acuosa de formalina, a temperaturas entre  $20^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ , para obtener compuestos de fórmula general II donde  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^6$  tienen el significado arriba mencionado, n es igual a 1 y X representa  $\text{CH}_2$ , O, S, N(H),  $\text{N}(\text{R}^7)$ ,  $\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{-R}^9]$  o  $\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^9]$ .

- 35 En caso dado, los compuestos de fórmula general II, en la que  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^6$  tienen el significado arriba mencionado, n es igual a 1 y X representa S, se someten a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en metanol, etanol, isopropanol, agua y mezclas correspondientes, a temperaturas entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$ , con metaperyodato de sodio para obtener compuestos de fórmula general II donde  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^6$  tienen el significado arriba mencionado, n es igual a 1 y X representa  $\text{S}(=\text{O})$ .

- 45 En caso dado, los compuestos de fórmula general II, en la que  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^6$  tienen el significado arriba mencionado, n es igual a 1 y X representa S, se someten a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en metanol, etanol, isopropanol, agua y mezclas correspondientes, a temperaturas entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , con ácido acético y con una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, para obtener compuestos de fórmula general II donde  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^6$  tienen el significado arriba mencionado, n es igual a 1 y X representa  $\text{S}(=\text{O})_2$ .

- 50 En caso dado, los compuestos de fórmulas IV, V,  $\text{R}^5\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{R}^5\text{-N}=\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{R}^{26}\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{R}^{26}\text{-N}=\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{R}^5\text{-C}(=\text{O})\text{-LG}$ ,  $\text{R}^{26}\text{-C}(=\text{O})\text{-LG}$ ,  $\text{R}^5\text{-O-C}(=\text{O})\text{-LG}$ ,  $\text{R}^{26}\text{-O-C}(=\text{O})\text{-LG}$ ,  $\text{R}^5\text{-S}(=\text{O})_2\text{-LG}$ ,  $\text{R}^{26}\text{-S}(=\text{O})_2\text{-LG}$ ,  $\text{R}^5\text{-LG}$  y  $\text{R}^{26}\text{-LG}$  arriba indicadas se pueden obtener en cada caso en el mercado y también se pueden preparar mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.



Las reacciones arriba descritas se pueden llevar a cabo en cada caso bajo las condiciones usuales conocidas por los especialistas, por ejemplo en lo que respecta a la presión o al orden de adición de los componentes. Dado el caso, los especialistas pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares el modo de proceder óptimo bajo las condiciones correspondientes. Si así se desea y/o requiere, los productos intermedios y finales obtenidos mediante las reacciones arriba descritas se pueden purificar y/o aislar en cada caso mediante métodos usuales conocidos por los especialistas. Procedimientos de purificación adecuados son, por ejemplo, procedimientos de extracción y procedimientos cromatográficos, como cromatografía en columna o cromatografía preparatoria. Todos los pasos de procedimiento arriba descritos y también en cada caso la purificación y/o el aislamiento de productos intermedios o finales se pueden llevar a cabo parcial o totalmente bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno.

Los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos según la invención de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y Ik arriba mencionadas, en lo sucesivo denominados únicamente como derivados de cicloheptanona benzocondensados de fórmula general I, y también los estereoisómeros correspondientes, se pueden aislar tanto en forma de sus bases libres como en forma de sus ácidos libres y también en forma de las sales correspondientes, en particular de sales fisiológicamente compatibles. Las bases libres de cada uno de los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada, y también los estereoisómeros correspondientes, se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente en sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las bases libres de cada uno de los derivados de cicloheptanona benzocondensados de la fórmula general I arriba mostrada, y los estereoisómeros correspondientes, también se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes con el ácido libre o con una sal de un sucedáneo de un azúcar, por ejemplo sacarina, ciclamato o acesulfamo.

Correspondientemente, los ácidos libres de los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada y los estereoisómeros correspondientes se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes mediante reacción con una base adecuada. Como ejemplos se mencionan sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio  $[NH_xR_{4-x}]^+$  en las que  $x = 0, 1, 2, 3$  o  $4$  y R representa un grupo alquilo ( $C_{1-4}$ ) lineal o ramificado.

En caso dado, los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada y los estereoisómeros correspondientes, al igual que los ácidos correspondientes, las bases o las sales correspondientes de estos compuestos, también se pueden obtener en forma de sus solvatos, preferentemente en forma de hidratos, mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

Si, después de su preparación, los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, preferentemente en forma de racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y también procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas, mediante HPLC en fase estacionaria quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada y los estereoisómeros correspondientes, y también en cada caso los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son toxicológicamente inocuos y, por consiguiente, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Así, otro objeto de la presente invención consiste en un medicamento que contiene al menos un derivado de cicloheptanona benzocondensado sustituido de la fórmula general I arriba mostrada, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

Estos medicamentos según la invención son particularmente adecuados para la regulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), en especial para la inhibición del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1). Además, los medicamentos según la invención son adecuados para la regulación del receptor CB1 y/o para la regulación del receptor CB2.

5 Los medicamentos según la invención también son adecuados preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1, los receptores CB1 y/o los receptores CB2.

10 Preferentemente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgias; migrañas; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente inflamaciones intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar el libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente aquellos seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, 20 olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

25 De forma especialmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migrañas; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente 35 seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente desarrollo de tolerancia frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo. 40

45 De forma totalmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; y/o de la incontinencia urinaria.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos un derivado de cicloheptanona benzocondensado sustituido y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para la regulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), para la regulación del receptor CB1 y/o para la regulación del receptor CB2. 50

55 Preferentemente se utiliza al menos un derivado de cicloheptanona benzocondensado sustituido y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1, los receptores CB1 y/o los receptores CB2.

60 De forma especialmente preferente se utiliza al menos un derivado de cicloheptanona benzocondensado sustituido y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgias; migrañas; depresiones; trastornos

nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; 5 incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente inflamaciones intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y 10 obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; 15 para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

20 De forma totalmente preferente se utiliza al menos un derivado de cicloheptanona benzocondensado sustituido y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migrañas; depresiones; enfermedades 25 neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de 30 medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente desarrollo de tolerancia frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo.

35 De forma particularmente preferente se utiliza al menos un derivado de cicloheptanona benzocondensado sustituido y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; y/o de la incontinencia urinaria.

40 El medicamento según la invención es adecuado para ser administrado a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y lactantes. El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, 45 apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellets o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenos en cápsulas o suspendidos en un líquido.

50 Además de al menos un derivado de cicloheptanona benzocondensado sustituido de la fórmula general I arriba mostrada, en caso dado en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, el medicamento según la invención contiene normalmente otros adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente compatibles, que preferentemente se pueden seleccionar de entre el grupo consistente en materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, 55 disgregantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, aromas y aglutinantes.

60 La selección de los adyuvantes fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellets, gotas, 65 jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizaciones. Los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos según la invención utilizados en el medicamento según la invención se pueden presentar en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes

promotores de la penetración en la piel, como preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a administrar vía oral o percutánea también pueden liberar el derivado de cicloheptanona benzocondensado sustituido según la invención de forma retardada.

5 La preparación de los medicamentos según la invención tiene lugar con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos usuales y conocidos en el estado actual de la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editores A. R. Gennaro, 17 Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición. La cantidad de los derivados de cicloheptanona benzocondensados según la invención de la fórmula general I arriba mostrada correspondientes a administrar a los pacientes es variable y depende, por ejemplo, del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,001 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 75 mg/kg, de forma especialmente preferente entre 0,05 y 50 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos uno de estos compuestos según la invención.

## 15 **Métodos farmacológicos**

### I. **Análisis funcional sobre el receptor vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1)**

20 El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar sobre el receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1) de la especie rata se puede determinar con el ensayo descrito más abajo. De acuerdo con este ensayo, la afluencia de  $Ca^{2+}$  a través del canal receptor se cuantifica con ayuda de un colorante sensible al  $Ca^{2+}$  (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EEUU).

#### **Método**

25 Medio completo: 50 ml HAMS F12 Nutrient Mixture (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con un 10% en volumen de FCS (*fetal calf serum* - suero bovino fetal, Gibco Invitrogen, GmbH, Karlsruhe, Alemania, activado por calor); 2 mM L-glutamina (Sigma, Munich, Alemania); 1% en peso de solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria) y 25 ng/ml de medio NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania).

30 Placa de cultivo celular: placas negras de 96 pocillos con fondo claro revestidas de poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) se revisten adicionalmente con laminina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) diluyendo la laminina a una concentración de 100  $\mu$ g/ml con PBS (Ca-Mg-free PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se toman partes alícuotas a una concentración de 100  $\mu$ g/ml en laminina y se guardan a -20°C. Las partes alícuotas se diluyen con PBS a una proporción 1:10 a 10  $\mu$ g/ml de laminina y en cada pocillo de la placa de cultivo celular se depositan con la pipeta 50  $\mu$ l de esta solución. Las placas de cultivo celular se incuban durante al menos dos horas a 37°C, la solución sobrenadante se aspira y cada pocillo se lava dos veces con PBS. Las placas de cultivo celular revestidas se guardan con PBS sobrenadante y éste sólo se retira directamente antes de la carga de las células.

#### **Preparación de las células**

40 A unas ratas decapitadas se les extirpa la columna vertebral y ésta se introduce directamente en un tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) frío, es decir, en baño de hielo, mezclado con un 1% en volumen (por ciento en volumen) de una solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria). La columna vertebral se divide longitudinalmente y se retira el conducto vertebral junto con las fascias. A continuación se retiran los ganglios de la raíz dorsal (DRG; dorsal root ganglia) y de nuevo se guardan en tampón HBSS frío mezclado con un 1% en volumen de una solución A-A. Los DRG completamente libres de restos de sangre y nervios espinales se trasladan en cada caso a 500  $\mu$ l de colagenasa fría de tipo 2 (PAA, Pasching, Austria) y se incuban durante 35 minutos a 37°C. Después de añadir un 2,5% en volumen de tripsina (PAA, Pasching, Austria), la mezcla se incuba durante otros 10 minutos a 37°C. Una vez completa la incubación, la solución enzimática se retira cuidadosamente con la pipeta y los DRG restantes se mezclan en cada caso con 500  $\mu$ l de medio completo. Los DRG se suspenden en cada caso varias veces, se extraen mediante una jeringa a través de cánulas nº 1, nº 12 y nº 16 y se trasladan a tubos Falcon de 50 ml. Éstos se rellenan hasta 15 ml con medio completo. El contenido de cada tubo Falcon se filtra a través de un elemento de filtro Falcon de 70  $\mu$ m y se centrifuga durante 10 minutos a 1.200 revoluciones y a temperatura ambiente. La pella resultante se recoge en cada caso en 250  $\mu$ l de medio completo y se calcula la cantidad de células.

55 La cantidad de células en la suspensión se ajusta a  $3 \cdot 10^5$  por ml y en cada uno de los pocillos de las placas de cultivo celular revestidas tal como se describe más arriba se depositan 150  $\mu$ l de esta suspensión. Las placas se dejan reposar de dos a tres días en una estufa incubadora a 37°C con un 5% en volumen de  $CO_2$  y una humedad relativa del aire del 95%.

- A continuación, las células se cargan con Fluo-4 2  $\mu\text{M}$  y un 0,01% en volumen de Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 minutos a 37°C, se lavan 3 veces con tampón HBSS y, después de otros 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se someten al ensayo FLIPR para medir el  $\text{Ca}^{2+}$ . En este proceso se mide la fluorescencia dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  antes y después de la adición de sustancias ( $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$ ). La cuantificación se lleva a cabo mediante la medida de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) con el tiempo.

### Ensayo FLIPR

- El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (10  $\mu\text{M}$ ) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$  se compara con el control (capsaicina 10  $\mu\text{M}$ ). De ello resulta la indicación en % de activación con respecto a la señal de  $\text{Ca}^{2+}$  después de la adición de capsaicina 10  $\mu\text{M}$  (CP). Después de 5 minutos de incubación, se aplican 100 nM de capsaicina y también se calcula la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$ .

- Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una inhibición de la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$ . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con capsaicina 10  $\mu\text{M}$ .

Se llevan a cabo determinaciones triples ( $n = 3$ ) y éstas se repiten al menos en 3 experimentos independientes ( $N = 4$ ).

### II. Análisis funcionales sobre el receptor vainilloide (VR1)

- El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar con respecto al receptor vainilloide (VR1) también se puede determinar con el ensayo descrito a continuación. De acuerdo con este ensayo, la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$  a través del canal se cuantifica con ayuda de un colorante sensible al  $\text{Ca}^{2+}$  (tipo Fluo-4, Molecular Probes, Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE. UU.).

### 25 Método

- Células de ovario de hámster chino (células CHO K1, European Collection of Cell Cultures (ECACC), Gran Bretaña) se someten a transfección estable con el gen VR1. Para realizar los análisis funcionales, estas células se disponen en placas negras de 96 pocillos con fondo claro revestidas de poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) con una densidad de 25.000 células/pocillo. Las células se incuban durante una noche a 37°C y con un 5% de  $\text{CO}_2$  en un medio de cultivo (Nutrient Mixture Ham's F12, 10% en volumen FCS (fetal calf serum), 18  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de L-prolina). El día siguiente, las células se incuban con Fluo-4 (Fluo-4 2  $\mu\text{M}$ , Pluronic F127 0,01% en volumen, Molecular Probes en HBSS (solución salina tamponada de Hank), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 minutos a 37°C. A continuación, las placas se lavan 3 veces con tampón HBSS y, después de otros 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se someten al ensayo FLIPR para medir el  $\text{Ca}^{2+}$ . En este proceso se mide la fluorescencia dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  antes y después de la adición de las sustancias a ensayar (longitud de onda  $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$ ). La cuantificación se lleva a cabo mediante la medida de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) con el tiempo.

### Ensayo FLIPR

- El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, las sustancias a ensayar (10  $\mu\text{M}$ ) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$  se compara con el control (capsaicina 10  $\mu\text{M}$ ) (% de activación con respecto a la señal de  $\text{Ca}^{2+}$  después de la adición de capsaicina 10  $\mu\text{M}$ ). Después de 5 minutos de incubación se aplica capsaicina 100 nM y también se calcula la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$ .

- Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una inhibición de la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$ . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con capsaicina 10  $\mu\text{M}$ .

### III. Ensayo de formalina en ratones

- La investigación para determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos según la invención se lleva a cabo con el ensayo de formalina en ratones macho (NMRI, peso corporal 20 a 30 g; Iffa, Credo, Bélgica).

- De acuerdo con D. Dubuisson y col., Pain 1977, 4, 161 - 174, en el ensayo de formalina se distingue entre la primera fase (temprana) (0 a 15 minutos después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (15 a 60 minutos después de la inyección de formalina). La fase temprana constituye un modelo de dolor agudo como reacción directa a la inyección de formalina, mientras que la fase tardía se considera un modelo de dolor persistente (crónico) (T. J.Coderre y col., Pain 1993, 52, 259

- 285). Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de esta exposición.

Los compuestos según la invención se estudian en la segunda fase del ensayo de formalina para obtener información sobre el efecto de las sustancias en el dolor crónico/inflamatorio.

5 El momento de la administración de los compuestos según la invención antes de la inyección de formalina se elige en función del tipo de administración de los mismos. La administración intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal de las sustancias de ensayo se lleva a cabo 5 minutos antes de la inyección de formalina. Ésta se realiza mediante una sola inyección subcutánea de formalina (20 µl, solución acuosa al 1%) en la parte dorsal de la pata trasera derecha, con lo que se induce una reacción nociceptiva en los animales de experimentación con libertad de movimiento, que éstos manifiestan claramente lamiéndose y mordiéndose la pata en cuestión.

10 A continuación se registra de modo continuo el comportamiento nociceptivo mediante la observación de los animales durante un período de estudio de tres minutos en la segunda fase (tardía) del ensayo de formalina (21 a 24 minutos después de la inyección de formalina). La cuantificación del comportamiento del dolor se lleva a cabo sumando los segundos en los que los animales se lamen y muerden la pata en cuestión durante el período de estudio.

15 La comparación se lleva a cabo en cada caso con animales control a los que, antes de la administración de formalina, se les administra un vehículo (disolución acuosa de cloruro sódico al 0,9%) en lugar de los compuestos según la invención. El efecto de las sustancias en el ensayo de formalina se calcula como la variación en porcentaje con respecto al control correspondiente en base a la cuantificación del comportamiento de dolor.

Después de la inyección de las sustancias con efecto antinociceptivo en el ensayo de formalina, los comportamientos descritos de los animales, es decir, lamerse y morderse, se reducen o eliminan.

#### IV. Análisis del efecto analgésico en el ensayo Writhing

25 El análisis del efecto analgésico de los compuestos de fórmula general I según la invención se llevó a cabo en ratones mediante el ensayo Writhing inducido por fenilquinona, modificado según I.C. Hendershot y J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

30 Para ello se utilizaron ratones NMRI macho con un peso de 25 a 30 g. Se formaron grupos de 10 animales por dosis de sustancia que, 10 minutos después de la administración intravenosa de los compuestos a analizar, recibieron una administración vía intraperitoneal de 0,3 ml/ratón de una solución acuosa de fenilquinona al 0,02% (Phenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen, Alemania; preparación de la solución mediante adición de un 5% en peso de etanol y conservación en baño de agua a 45°C). Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador de pulsación se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por dolor (denominados reacciones Writhing = presión del cuerpo con extensión de las extremidades traseras) de 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales a los que sólo se les administró una solución fisiológica de sal común. Todos los compuestos se analizaron a una dosis estándar de 10 mg/kg.

#### V. Análisis funcional sobre el receptor CB1

40 **Tampón de incubación y lavado:** TRIS 50 mM (firma Fluka, número de pedido 93349); EDTA 2,5 mM (firma Fluka, número de pedido 03680); MgCl<sub>2</sub> 5 mM (firma Merck, número de pedido 1.05833); 0,5 mg/ml BSA (firma Sigma, número de pedido A-2153). El valor pH del tampón se ajusta a 7,4 a 4°C.

**Medio para macerar las esteras de filtro:** 0,05% PEI (firma Sigma, número de pedido P-3143).

45 Las membranas (RBHCB1M, firma Perkin Elmer (membranas celulares recombinantes humanas)) se dispusieron en partes alícuotas de 1 ml cada una en hielo seco y se conservaron a -80°C. La concentración proteínica de las cargas era de alrededor de 6 mg/ml. Para los ensayos, en cada caso se descongeló rápidamente 1 ml y se diluyó con 7 ml de tampón de incubación (1:8). En el ensayo se utilizaron 20 µl de esta dilución, lo que correspondía a un contenido de proteínas de aproximadamente 15 µg en la carga.

50 **Carga de incubación:** Se utilizaron MTP de la firma Costar® de "tipo U" (Assay-MTP; número de pedido 3794). La siguiente tabla 1 muestra el orden de pipeteado.

Tabla 1

Sustancia	Molaridad en carga	µl	Proteína en carga
Tampón de incubación	-	200	-
Sustancia de ensayo o USB*	10 <sup>-5</sup>	5	-
Membrana	-	20	aprox. 15 µg
[ <sup>3</sup> H]CP55,940	1 nM	25	-

\* USB (unión no específica): WIN 55,212-Mesylate (firma Tocris, n° pedido 1038) (10<sup>-6</sup> M en la carga); [<sup>3</sup>H] CP-55,940 (firma Perkin Elmer, n° pedido 1051)

Una vez finalizado el proceso de pipeteado se colocó una tapa sobre las MTP y la incubación se llevó a cabo durante 90 minutos a 25°C.

- 5 A continuación, las muestras se aspiraron con ayuda del Brandel-Cell-Harvester (modelo MPXRI-96T) a través de un GF/B-Unifilter-MTP previamente macerado con un 0,05% PEI (firma Packard, número de pedido 6005177). Se realizaron dos lavados con 200 ml de tampón de incubación enfriado con hielo por MTP de 96. Después, la placa se secó durante 1 h a + 60°C en un armario secador. A continuación, la parte del fondo de las MTP se selló exactamente con un "back seal" de la firma Packard. Después se
- 10 añadieron con pipeta 35 µl de escintilador (Packard, tipo "Ultima Gold"; número de pedido 6013151). Además se selló la parte superior de la placa con un llamado "top seal" (firma Packard; número de pedido 6005185). Después de 1 hora de espera, la placa se midió en un "Trillux" de la firma Wallac.

#### VI. Determinación de la afinidad por el receptor cannabinoide CB2 (receptor CB2)

- 15 Para determinar la afinidad de los compuestos según la invención por el receptor cannabinoide se utilizaron membranas de células HEK-293EBNA recombinantes humanas, que habían sido sometidas a transfección con el receptor CB2 humano. Como radioligando se utilizó 5-(1,1-dimetilheptil)-2-(5-hidroxiopropil)ciclohexil)-1-alfa,2-beta,5-alfa)fenol (<sup>3</sup>H-CP 55,940 con 103,4 Ci/mmol, 1 m Ci/ml) marcado con tritio. La determinación se llevó a cabo en un tampón de ensayo consistente en Tris-HCl 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y 1,0 mg/ml de BSA libre de ácidos grasos. Las sustancias de ensayo se
- 20 disolvieron en cada caso en DMSO.

- La afinidad de los compuestos según la invención por el receptor CB2 se determinó mediante su capacidad para desplazar <sup>3</sup>H-CP 55,940 de los receptores CB2 en membranas de células HEK-293EBNA. Para ello, en cada pocillo de una placa de microtitulación se incuban 8 µg de las membranas (20 µl de una solución de membranas en una concentración de 400 µg/ml) con una solución 0,33 nM de
- 25 <sup>3</sup>H-CP 55,949 (120 Ci/mmol) en un volumen total de tampón de ensayo de 200 µl, durante 90 minutos a 30°C.

A continuación se añaden a los pocillos bien las sustancias de ensayo o WIN 55212-2 para determinar la unión no específica, en cada caso disueltas en DMSO, de modo que en cada caso se obtiene una concentración de las sustancias correspondientes de 10 µM.

- 30 La incubación continúa durante 40 minutos a 30°C. La reacción de unión se finaliza mediante filtración rápida a través de papel de filtro GF/C previamente tratado con 0,05% de PEI, utilizando un Brandel-Zell-Harvester con 96 pocillos. Los filtros se lavan nueve veces con 0,5 ml de tampón de lavado helado (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, EDTA 2,5 mM, 2% BSA, pH 7,4), se secan al aire, se colocan en el líquido de escintilación y se determina la radiactividad con ayuda de un contador de centelleo.

- 35 El desplazamiento porcentual del ligando radiactivo <sup>3</sup>H-CP 55,940 de su unión con el receptor CB2 se indica como inhibición porcentual de la unión específica.

La invención se explica a continuación mediante ejemplos. Estos ejemplos se dan únicamente a modo de ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

#### Ejemplos

- 40 Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

Los productos químicos y disolventes utilizados han sido comprados a los proveedores habituales (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o han sido sintetizados mediante métodos conocidos por los especialistas.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo mediante placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

- 5 Las proporciones en mezcla de disolventes, eluyentes o para los análisis cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

La analítica se ha realizado mediante espectroscopía de masas y NMR.

10 **4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona y 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona**

A una solución de 3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (16,5 g; 92,6 mmol) en 275 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, carbonato de potasio (1,37 g) y una solución de formalina (55 ml; solución acuosa al 36%). La mezcla de reacción se agitó durante 7 días a 40°C. Después se diluyó con 300 ml de agua, se separaron las fases y éstas se extrajeron con acetato de etilo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con Kieselgel (eluyente: hexano/acetato de etilo 9:1 y hexano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvo 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (aceite incoloro; 5,1 g; 26,5%) y 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (sólido incoloro; 8,7 g; 39%).

15 **6,6-bis-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-5-ona**

A una solución de 6,7,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-5-ona (50 g, 312 mmol) en 875 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, carbonato de potasio (4,4 g) y una solución de formalina (175 ml; solución acuosa al 36%). La mezcla de reacción se agitó durante 32 horas a 40°C. Después se diluyó con 900 ml de agua, se separaron las fases y éstas se extrajeron con acetato de etilo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con Kieselgel (eluyente: hexano/acetato de etilo 9:1 y hexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvo 6,6-bis-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-5-ona (aceite incoloro; 61,3 g; 89%).

20 **4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona**

A una solución de 3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (12,0 g; 74 mmol) en 215 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, carbonato de potasio (1,01 g) y una solución de formalina (44 ml; solución acuosa al 36%). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 40°C. Después se diluyó con 250 ml de agua, se separaron las fases y éstas se extrajeron con acetato de etilo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con Kieselgel (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1 y acetato de etilo). Se obtuvo 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (cristales incoloros; 13,1 g; 80%).

25 **Ejemplo de compuesto 1:**

**Pentilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

A una solución de 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (264 mg, 1,27 mmol) en 16 ml de tetrahidrofurano se añadió, a 0°C, trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) e isocianato de n-pentilo (492 µl, 4,9 mmol). La carga se calentó durante 15 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: diisopropil éter/hexano 4:1). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 145 mg (35%).

30 **Ejemplo de compuesto 2:**

**Fenilcarbamato de 4-(fenil-carbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (395 mg, 1,66 mmol) en 21 ml de tetrahidrofurano se añadió, a 0°C, trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) e isocianato de fenilo (395 µl, 3,66 mmol). La carga se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: diclorometano). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 665 mg (84%).

35 **Ejemplo de compuesto 3:**

40 **Fenilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

A una solución de 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (359 mg, 1,726 mmol) en 22 ml de tetrahidrofurano se añadió, a 0°C, trietilamina (0,26 ml, 1,9 mmol) e isocianato de fenilo (410 µl, 3,8



mmol). La carga se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 350 mg (62%).

**Ejemplo de compuesto 4:**

5 **(3-trifluorometil-fenil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

10 A una solución de 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (256 mg, 1,23 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmol) e isocianato de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*m*-tolilo (345  $\mu$ l, 2,46 mmol). La carga se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 180 mg (37%).

**Ejemplo de compuesto 5:**

**(4-bromofenil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

15 A una solución de 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (224 mg, 1,08 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,16 ml, 1,18 mmol) e isocianato de 4-bromofenilo (0,423 g, 2,15 mmol). La carga se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 250 mg (57%).

**Ejemplo de compuesto 6:**

**Ciclohexilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]tiepin-4-ilmetilo**

20 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (424 mg, 1,78 mmol) en 22 ml de tetrahidrofurano se añadió, a 0°C, trietilamina (0,27 ml, 1,96 mmol) e isocianato de ciclohexilo (1,0 ml, 7,84 mmol). La carga se agitó durante 18 horas a 80°C, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 366 mg (57%).

25 **Ejemplo de compuesto 7:**

**Ciclohexilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

30 A una solución de 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (283 mg, 1,36 mmol) en 17 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) e isocianato de ciclohexilo (682  $\mu$ l, 5,56 mmol). La carga se agitó durante 24 horas a 80°C, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 190 mg (42%).

**Ejemplo de compuesto 8:**

**Ciclohexilcarbamato de 6-(ciclohexil-carbamoiloximetil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo**

35 A una solución de 6,6-bis-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-5-ona (455 mg, 2,07 mmol) en 26 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,31 ml, 2,27 mmol) e isocianato de ciclohexilo (1,76 g, 14,35 mmol). La carga se agitó durante 24 horas a 80°C, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 130 mg (13%).

40 **Ejemplo de compuesto 9:**

**Fenil-tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]tiepin-4-ilmetilo)**

45 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (252 mg, 1,06 mmol) en 13 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,16 ml, 1,16 mmol) e isotiocianato de fenilo (277  $\mu$ l, 2,33 mmol). La carga se agitó durante 36 horas a 80°C, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: diisopropil éter/hexano 4:1). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 48 mg (12%).

**Ejemplo de compuesto 10:**

**N-(4-metil-fenilsulfonil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

50 A una solución de 4-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (300 mg, 1,44 mmol) en 7 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) e isocianato de

*p*-toluensulfonilo (312 mg, 1,586 mmol). La carga se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/diclorometano 1:9). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 250 mg (43%).

**Ejemplo de compuesto 11:**

5 **Naftalen-1-il-tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo)**

A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (476 mg, 2,0 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmol) e isotiocianato de 1-naftilo (407 mg, 2,2 mmol). La carga se calentó durante 24 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter /diclorometano 1:19). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 87 mg (9%).

**Ejemplo de compuesto 12:**

**Pentilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo**

15 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (260 mg, 1,17 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) e isotiocianato de *n*-pentilo (332  $\mu$ l, 2,57 mmol). La carga se calentó durante 24 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/ hexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 210 mg (54%).

**Ejemplos de compuestos 13 y 14:**

20 **Pentilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo y Pentilcarbamato de 4-(pentilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

25 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (264 mg, 1,11 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) e isotiocianato de *n*-pentilo (314  $\mu$ l, 2,44 mmol). La carga se calentó durante 30 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/ hexano 1:2). Se obtuvo pentilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo (Ejemplo 13) y pentilcarbamato de 4-(pentilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo (Ejemplo 14) con un rendimiento de 188 mg (37%).

**Ejemplo de compuesto 15:**

**Fenil-tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]oxepin-4-ilmetilo)**

30 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (500 mg, 2,25 mmol) en 28 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,34 ml, 2,5 mmol) e isotiocianato de fenilo (672  $\mu$ l, 5,63 mmol). La carga se calentó durante 72 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter /ciclohexano 1:1). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 149 mg (19%).

35 **Ejemplo de compuesto 16:**

**(2,4-difluorofenil)carbamato de 4-(2,4-difluorofenilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo**

40 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (399 mg, 1,795 mmol) en 22 ml de tetrahidrofurano se añadió, a 0°C, trietilamina (0,27 ml, 1,98 mmol) e isocianato de 2,4-difluorofenilo (535  $\mu$ l, 4,49 mmol). La carga se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 110 mg (12%).

**Ejemplo de compuesto 17:**

45 **(3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo)**

50 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (555 mg, 2,33 mmol) en 29 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,35 ml, 2,56 mmol) e isotiocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (885  $\mu$ l, 5,82 mmol). La carga se calentó durante 72 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 320 mg (31%).

**Ejemplo de compuesto 18:**

**(3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo)**

5 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (510 mg, 2,3 mmol) en 29 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) e isotiocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (872 µl, 5,74 mmol). La carga se calentó durante 72 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 483 mg (50%).

**Ejemplo de compuesto 19:****10 Benzoilcarbamato de 4-benzoil-carbamoiloximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-ilmetilo**

15 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (400 mg, 1,8 mmol) en 22 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,27 ml, 1,98 mmol) e isotiocianato de benzoilo (678 µl, 5,4 mmol). La carga se agitó durante 7 días a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:1). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 393 mg (42%).

**Ejemplo de compuesto 20:****(2,4-difluorofenil)carbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

20 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (100 mg, 0,42 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, isocianato de 2,4-difluorofenilo (124 µl, 1,05 mmol). La carga se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 50 mg (30%).

**Ejemplo de compuesto 21:****(2,4-difluorofenil)carbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo)**

25 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (720 mg, 3,02 mmol) en 38 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,46 ml, 3,32 mmol) e isotiocianato de 2,4-difluorofenilo (985 µl, 7,55 mmol). La carga se calentó durante 72 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 170 mg (14%).

**30 Ejemplo de compuesto 22:****(3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(6-hidroximetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo)**

35 A una solución de 6,6-bis-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidrobenzo-ciclohepten-5-ona (500 mg, 2,27 mmol) en 28 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) e isotiocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (862 µl, 5,68 mmol). La carga se calentó durante 72 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 284 mg (30%).

**Ejemplo de compuesto 23:****40 (2,4-difluorofenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-ilmetilo)**

45 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (500 mg, 2,25 mmol) en 28 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,34 ml, 2,48 mmol) e isotiocianato de 2,4-difluorofenilo (734 µl, 5,63 mmol). La carga se calentó durante 72 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 376 mg (43%).

**Ejemplo de compuesto 24:****(2,4-difluorofenil)tiocarbamato de O-(6-hidroximetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo)**

50 A una solución de 6,6-bis-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-5-ona (500 mg, 2,27 mmol) en 28 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,35 ml, 2,50 mmol) e isotiocianato de 2,4-difluorofenilo (740 µl, 5,68 mmol). La carga se calentó durante 72 horas bajo reflujo,

se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 234 mg (26%).

**Ejemplo de compuesto 25:**

**5 (3-trifluorometil-fenil)carbamato de 4-(3-trifluorometil-fenil)carbamoi-oximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo**

10 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (500 mg, 2,25 mmol) en 28 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,34 ml, 2,48 mmol) e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (944 µl, 6,75 mmol). La carga se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: *tert*-butil metil éter/ciclohexano 1:2). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 35 mg (2,6%).

**Ejemplos de compuestos 26 y 27:**

**Butilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo y Butilcarbamato de 4-(butilcarbamoi-oximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

15 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (500 mg, 2,098 mmol) en 26 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,32 ml, 2,31 mmol) e isocianato de *n*-butilo (542 µl, 4,62 mmol). La carga se calentó durante 24 horas bajo reflujo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:2). Se obtuvieron los dos productos con un rendimiento de 265 mg (37%, ejemplo 26) y 381 mg (42%, ejemplo 27), respectivamente.

**20 Ejemplo de compuesto 28:**

**(4-trifluorometoxi-fenil)carbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo**

25 A una solución de 4,4-bis-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (500 mg, 2,098 mmol) en 26 ml de tetrahidrofurano se añadió, a temperatura ambiente, trietilamina (0,32 ml, 2,31 mmol) e isocianato de 4-trifluorometoxi-fenilo (696 µl, 4,62 mmol). La carga se calentó durante 1 hora bajo reflujo y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en Kieselgel (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:4). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 238 mg (26%).

**Datos farmacológicos**

30 La afinidad de los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos según la invención por el receptor vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1) o por el receptor cannabinoide CB1 y por el receptor cannabinoide CB2 se determinó tal como se ha descrito anteriormente.

Los derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos según la invención presentan una alta afinidad por dichos receptores.

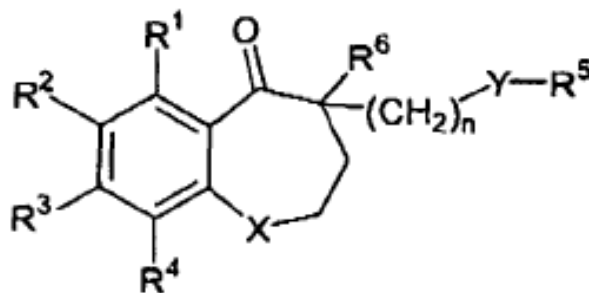
	VR1 (hum.) (% inh. comp. con CP 10 µM)	VR1 (rata) (% estim. comp. con CP 10 µM)	VR1 (rata) (% inh. comp. con CP 10 µM)	Inhb. CB1 (10 µM, % inhibición)	Inhb. CB2 (10 µM, % inhibición)
1					42,2
2				42	74,6
5	53,8				36,2
6	26,7				53,6
8				47	76,2
9	51,3		52,8		28,3
14					61,8
16					63,4
17	17,1		46,6		3,8

ES 2 361 562 T3

	<b>VR1 (hum.)</b> <b>(% inh. comp.</b> <b>con CP 10 µM)</b>	<b>VR1 (rata)</b> <b>(% estim. comp.</b> <b>con CP 10 µM)</b>	<b>VR1 (rata)</b> <b>(% inh. comp.</b> <b>con CP 10 µM)</b>	<b>Inhb. CB1</b> <b>(10 µM, %</b> <b>inhibición)</b>	<b>Inhb. CB2</b> <b>(10 µM, %</b> <b>inhibición)</b>
<b>18</b>	31,5		52,1		15,6
<b>19</b>	13,3		32,2		40,3
<b>20</b>	21,8		17,1		41,0
<b>21</b>	36,3		34,6		
<b>22</b>	67,5	77,9	59,7		
<b>25</b>	62	105	64,7		

## REIVINDICACIONES

1. Derivados de cicloheptanona benzocondensados sustituidos de fórmula general I,



donde

- 5 n es 1, 2 o 3;
- X representa CH<sub>2</sub>, O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, N(H), N(R<sup>7</sup>), N[C(=O)-R<sup>8</sup>] o N[C(=O)-O-R<sup>9</sup>];
- Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=O)-N(H), O-C(=S)-N(H), N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H), indicándose siempre en último lugar el átomo que se une al grupo R<sup>5</sup>;
- 10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NC, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -SH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NH-R<sup>14</sup>, -NH-C(=O)-R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-R<sup>18</sup>, -C(=O)-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(=O)-H, -C(=O)-R<sup>21</sup>, -C(=O)-OH, -C(=O)-OR<sup>22</sup>, -O-C(=O)-R<sup>23</sup> o un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido;
- 15 R<sup>5</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>24</sup>, un grupo -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido, y/o unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;
- 20 R<sup>6</sup> representa un grupo hidrógeno; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z-R<sup>26</sup>, siendo p = 1, 2 o 3; o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>27</sup>, siendo q = 1, 2 o 3;
- 25 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que está unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;
- 30 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido, y/o unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-;
- 35 Z representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=O)-N(H), O-C(=S)-N(H), N(H), N(H)-C(=O)-N(H) o N(H)-C(=S)-N(H), indicándose siempre en último lugar el átomo que se une al grupo R<sup>26</sup>;
- 40 R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido;
- 45 R<sup>26</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>28</sup>, un grupo -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>29</sup>; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; un grupo alifático C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido, y/o unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-; y

R<sup>27</sup> representa un grupo hidrógeno;

y donde

5 en caso dado los grupo alifáticos C<sub>1-10</sub> arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH y -NH<sub>2</sub>;

10 en caso dado los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -alquilo(C<sub>1-10</sub>), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), C(=O)-N-(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, fenilo y -O-bencilo;

20 y en caso dado los grupos heteroarilo arriba mencionados pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

25 en caso dado los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), C(=O)-N-(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, fenilo y -O-bencilo;

35 y los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados tienen en cada caso 5, 6 y 7 miembros y opcionalmente pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

40 en caso dado los grupos cicloalifáticos arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), C(=O)-N-(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, fenilo y -O-bencilo;

50 y en caso dado los grupos cicloalifáticos arriba mencionados pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

55 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque n es igual a 1.
3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque Y representa O, O-C(=O), O-C(=O)-O, O-S(=O)<sub>2</sub>, O-C(=S)-N(H) u O-C(=O)-N(H).
4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque
- 5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NC, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -SH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NH-R<sup>14</sup>, -NH-C(=O)-R<sup>15</sup>, -C(=O)-OH, -C(=O)-OR<sup>22</sup>, -O-C(=O)-R<sup>23</sup>; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH y -NH<sub>2</sub>.
- 10
5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R<sup>5</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>24</sup>; un grupo -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH y -NH<sub>2</sub>; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -NH-C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo el grupo estar unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- y opcionalmente estar sustituido en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -NH-C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, fenilo y O-bencilo.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50 6. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R<sup>6</sup> representa hidrógeno; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z-R<sup>26</sup>, o -(CH<sub>2</sub>)-OR<sup>27</sup>.
- 55 7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente de entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH y -NH<sub>2</sub>; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, piridinilo, tiazolilo y oxazolilo, grupo que puede estar sustituido opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-
- 60



CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -NH-C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y que está unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-.

- 5 8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH y -NH<sub>2</sub>; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo el grupo estar unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- o -(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- y opcionalmente estar sustituido en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -NH-C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- 10
- 15
- 20
- 25
9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo el grupo estar sustituido opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -NH-C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- 30
- 35
- 40
- 45 10. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque R<sup>26</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>28</sup>; un grupo -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>29</sup>; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH y -NH<sub>2</sub>; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -SH, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -NH-C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo,
- 50
- 55
- 60

- pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo el grupo estar unido a través de un grupo  $-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2)-(CH_2)-$  o  $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$  y opcionalmente estar sustituido en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,  $-SH$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,  $-C(=O)-OH$ ,  $-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-C(=O)-O-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ,  $-O-C(=O)-CH_3$ ,  $-O-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-C_2H_5$ ,  $-NH-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$ ,  $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-H$ ,  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-CH_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-N-(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-N-(C_2H_5)_2$ ,  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-C_2H_5$ ,  $-S(=O)_2$ -fenilo,  $-NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-NH-S(=O)_2-C_2H_5$ ,  $-S(=O)_2-NH-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-NH-C_2H_5$ , ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo,  $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo,  $-O$ -fenilo,  $-O$ -bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo,  $-S(=O)_2$ -fenilo,  $-O$ -fenilo,  $-O$ -bencilo, fenilo,  $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ , fenilo y  $-O$ -bencilo.
11. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque
- n es igual a 1;
- X representa  $CH_2$ , O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ , N(H),  $N(R^7)$ ,  $N[C(=O)-R^8]$  o  $N[C(=O)-O-R^9]$ ;
- Y representa O,  $O-C(=O)$ ,  $O-C(=O)-O$ ,  $O-S(=O)_2$ ,  $O-C(=S)-N(H)$  u  $O-C(=O)-N(H)$ ;
- $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ , o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-NO_2$ , etilo,  $-CF_2-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CCl_2-CCl_3$ ,  $-CF_2-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-CH_2-NO_2$ , n-propilo,  $-CF_2-CF_2-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-NO_2$ , isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo;
- $R^5$  representa un grupo  $-C(=O)-R^{24}$ ; un grupo  $-S(=O)_2-R^{25}$ ; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, bencilo, fenetilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo el grupo estar unido a través de un grupo  $-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2)-(CH_2)-$  o  $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$  y opcionalmente estar sustituido en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,  $-SH$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,  $-C(=O)-OH$ ,  $-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-C(=O)-O-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ,  $-O-C(=O)-CH_3$ ,  $-O-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-C_2H_5$ ,  $-NH-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$ ,  $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-H$ ,  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-CH_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-N-(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-N-(C_2H_5)_2$ ,  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-C_2H_5$ ,  $-NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-NH-S(=O)_2-C_2H_5$ ,  $-S(=O)_2-NH-CH_3$  y  $-S(=O)_2-NH-C_2H_5$ ;
- $R^6$  representa hidrógeno;  $-(CH_2)-Z-R^{26}$ ; o  $-(CH_2)-OR^{27}$ ;
- $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en bencilo y fenetilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,  $-SH$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

- 5  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-NO_2$ , etilo,  $-CF_2-CF_3$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CCl_2-CCl_3$ ,  $-CF_2-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-CH_2-NO_2$ , n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, bencilo y fenetilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,  $-SH$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;
- 10 Z representa O,  $O-C(=O)$ ,  $O-C(=O)-O$ ,  $O-S(=O)_2$ ,  $O-C(=S)-N(H)$  u  $O-C(=O)-N(H)$ ;
- 15  $R^{24}$  y  $R^{25}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,  $-SH$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-NH-CH_3$  y  $-NH-C_2H_5$ ;
- 20  $R^{26}$  representa un grupo  $-C(=O)-R^{28}$ , un grupo  $-S(=O)_2-R^{29}$ , un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, bencilo, fenetilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo,
- 25 benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolínilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo el grupo estar unido a través de un grupo  $-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2)-(CH_2)-$  o  $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$  y opcionalmente estar sustituido en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,  $-SH$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,  $-C(=O)-OH$ ,  $-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-C(=O)-O-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ,  $-O-C(=O)-CH_3$ ,  $-O-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-C_2H_5$ ,  $-NH-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$ ,  $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-H$ ,  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-CH_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-N-(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-N-(C_2H_5)_2$ ,  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-C_2H_5$ ,  $-NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-NH-S(=O)_2-C_2H_5$ ,  $-S(=O)_2-NH-CH_3$  y  $-S(=O)_2-NH-C_2H_5$ ;
- 30  $R^{27}$  representa hidrógeno; y
- 35  $R^{28}$  y  $R^{29}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,  $-SH$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-NH-CH_3$  y  $-NH-C_2H_5$ ;
- 40 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.
- 45 **12.** Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizados porque
- 50 n es igual a 1;
- X representa  $CH_2$ , O, S,  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ ;
- Y representa O,  $O-C(=O)$ ,  $O-C(=O)-O$ ,  $O-S(=O)_2$ ,  $O-C(=S)-N(H)$  u  $O-C(=O)-N(H)$ ;
- $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br,  $-SF_5$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo,  $-CF_3$ ,

$\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NO}_2$ , etilo,  $-\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo y n-pentilo;

5  $\text{R}^5$  representa un grupo  $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{24}$ ; un grupo  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^{25}$ ; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, piridinilo, indolilo, tiazolilo y oxazolilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{O-CH}_3$ ,  $-\text{O-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{S-CH}_3$ ,  $-\text{S-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{O-CF}_3$ ,  $-\text{S-CF}_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

$\text{R}^6$  representa hidrógeno;  $-(\text{CH}_2)\text{-Z-R}^{26}$ ; o  $-(\text{CH}_2)\text{-OR}^{27}$ ;

15  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$ , etilo,  $-\text{C}_2\text{F}_5$ , n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo;

Z representa O,  $\text{O-C}(=\text{O})$ ,  $\text{O-C}(=\text{O})\text{-O}$ ,  $\text{O-S}(=\text{O})_2$ ,  $\text{O-C}(=\text{S})\text{-N(H)}$  u  $\text{O-C}(=\text{O})\text{-N(H)}$ ;

20  $\text{R}^{24}$  y  $\text{R}^{25}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{O-CH}_3$ ,  $-\text{O-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{S-CF}_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

25  $\text{R}^{26}$  representa un grupo  $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{28}$ ; un grupo  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^{29}$ ; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo y n-heptilo; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, piridinilo, indolilo, tiazolilo y oxazolilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{O-CH}_3$ ,  $-\text{O-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{S-CH}_3$ ,  $-\text{S-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{O-CF}_3$ ,  $-\text{S-CF}_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

30  $\text{R}^{27}$  representa hidrógeno; y

35  $\text{R}^{28}$  y  $\text{R}^{29}$  representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{O-CH}_3$ ,  $-\text{O-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{S-CF}_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

40 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

13. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 12 seleccionados de entre el grupo consistente en

- 45 1. pentilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
2. fenilcarbamato de 4-(fenil-carbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo
3. fenilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
4. (3-trifluorometilfenil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
5. (4-bromofenil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
- 50 6. ciclohexilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]tiepin-4-ilmetilo

7. ciclohexilcarbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
8. ciclohexilcarbamato de 6-(ciclohexil-carbamoiloximetil)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo
9. fenil-tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]-tiepin-4-ilmetilo)
- 5 10. N-(4-metil-fenilsulfonil)carbamato de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]tiepin-4-ilmetilo
11. naftalen-1-iltiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo)
12. pentilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo
13. pentilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
14. pentilcarbamato de 4-(pentilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo
- 10 15. fenil-tiocarbamato O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]-oxepin-4-ilmetilo)
16. 2,4-difluorofenil-carbamato de 4-(2,4-difluorofenilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo
17. (3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo)
- 15 18. (3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo)
19. benzoilcarbamato de 4-benzoil-carbamoiloximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-ilmetilo
20. (2,4-difluorofenil)carbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo
- 20 21. (2,4-difluorofenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo)
22. (3-trifluorometil-fenil)tiocarbamato de O-(6-hidroximetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo)
- 25 23. (2,4-difluorofenil)tiocarbamato de O-(4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo)
24. (2,4-difluorofenil)tiocarbamato de O-(6-hidroximetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilmetilo)
25. (3-trifluorometil-fenil)carbamato de 4-(3-trifluorometil-fenil)-carbamoil-oximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-ilmetilo
- 30 26. butilcarbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo
27. butilcarbamato de 4-(butilcarbamoiloximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]tiepin-4-ilmetilo y
28. (4-trifluorometoxi-fenil)carbamato de 4-hidroximetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepin-4-ilmetilo;
- 35 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.
- 40 14. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 13 y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles.
15. Medicamento según la reivindicación 14 para profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.

16. Medicamento según la reivindicación 14 para profilaxis y/o el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en migrañas; depresiones; incontinencia urinaria; incontinencia por estrés; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); tos; osteoporosis; enfermedades neurodegenerativas seleccionadas preferentemente entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; trastornos alimentarios seleccionados preferentemente entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; estados de ansiedad; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados de déficit cognitivo (*attention deficit syndrom*, ADS); epilepsia; diarrea y prurito; o para la profilaxis y/o el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos y de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o nicotina y/o medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia del alcohol y/o drogas y/o nicotina y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.
- 5
- 10
- 15
17. Utilización de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 13 para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.
- 20
18. Utilización de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 13 para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas entre el grupo consistente en migrañas; depresiones; incontinencia urinaria; incontinencia por estrés; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); tos; osteoporosis; enfermedades neurodegenerativas seleccionadas preferentemente entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; trastornos alimentarios seleccionados preferentemente entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; estados de ansiedad; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados de déficit cognitivo (*attention deficit syndrom*, ADS); epilepsia; diarrea y prurito; o para la profilaxis y/o el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos y de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o nicotina y/o medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia del alcohol y/o drogas y/o nicotina y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.
- 25
- 30
- 35