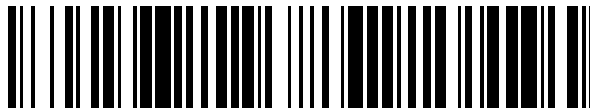


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 038**

51 Int. Cl.:
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06742950 .6**
96 Fecha de presentación: **17.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1893620**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **COMPUESTOS ESPIRO SUSTITUIDOS Y SU USO PARA LA PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS CONTRA EL DOLOR.**

30 Prioridad:
19.05.2005 DE 102005023784

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**SCHICK, Hans;
FRANK, Robert;
REICH, Melanie;
JOSTOCK, Ruth;
BAHRENBERG, Gregor;
THEIL, Fritz y
HENKEL, Birgitta**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 038 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

Compuestos espiro sustituidos y su uso para la preparación de medicamentos contra el dolor

La presente invención se refiere a compuestos espiro sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos.

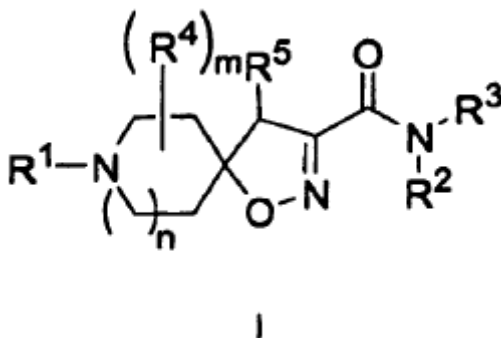
El tratamiento del dolor, particularmente del dolor neuropático, tiene gran importancia en la medicina. Existe una necesidad mundial de terapias de dolor eficaces. La imperiosa necesidad de lograr un tratamiento adecuado para el paciente y dirigido al objetivo de estados de dolor crónico y no crónico, entendiéndose por ello el tratamiento de dolor exitoso y satisfactorio para los pacientes, está documentada también por el gran número de trabajos científicos que se han publicado en los últimos tiempos en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación básica sobre la nocicepción.

Un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, particularmente del dolor neuropático, lo representa el receptor vainilloide de subtipo 1 (VR1/TRPV1), que frecuentemente también se designa como receptor de capsaicina. Este receptor estimula, entre otras cosas, el calor y los protones mediante vainilloides como, por ejemplo, capsaicina, y desempeña un papel básico en la generación del dolor. Además, es importante para una pluralidad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos adicionales como, por ejemplo, migrañas, depresiones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cognitivas, estados de ansiedad, epilepsia, tos, diarrea, prurito, afecciones del sistema cardiovascular, afecciones de la toma de alimentos, dependencia de medicamentos, abuso de medicamentos y particularmente incontinencia urinaria.

Un objetivo de la presente invención consistía por tanto en poner a disposición nuevos compuestos que fueran particularmente adecuados como principios activos farmacológicos en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para el tratamiento de afecciones o enfermedades que estén mediadas al menos en parte por los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los compuestos espiro sustituidos de la fórmula general I dada a continuación son adecuados para combatir el dolor y presentan una afinidad notable por el receptor vainilloide de subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1), y son por tanto particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones o enfermedades que están mediadas al menos en parte por los receptores vainilloides 1 (VR1/TRPV1).

Son por tanto un objeto de la presente invención compuestos espiro sustituidos de fórmula general I,



30 en la que

m es igual a 0, 1, 2, 3 o 4,

n es igual a 0,

R¹ representa un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

35 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido,

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido,

o un grupo -C(=S)-NR⁸R⁹; o

40 -(CHR²⁶)-X_q-(CHR²⁷)_r-Y_s-(CHR²⁸)_t-Z_u-R²⁹ con q= 0 o 1, r= 0 o 1, s= 0 o 1, t= 0 o 1, u= 0 o 1, en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂], o

en caso de que m sea diferente de 0 y/o n diferente de 1 y/o R⁵ diferente de H, puede representar adicionalmente un grupo -C(=O)-NR⁶R⁷,

R² representa un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

5 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido;

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado, eventualmente sustituido,

10 o -(CHR³⁰)-X_v-(CHR³¹)_w-Y_x-(CHR³²)_y-Z_z-R³³ con v= 0 o 1, w= 0 o 1, x= 0 o 1, y= 0 o 1, z= 0 o 1, en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂];

R³ representa un resto hidrógeno;

un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

15 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido;

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido,

20 o -(CHR³⁰)-X_v-(CHR³¹)_w-Y_x-(CHR³²)_y-Z_z-R³³ con v= 0 o 1, w= 0 o 1, x= 0 o 1, y= 0 o 1, z= 0 o 1, en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂]; o

R² y R³ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos como miembro de anillo, un resto heterocicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado eventualmente sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido,

25 R⁴ representa un resto halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, un grupo formilo, un grupo -NH-C(=O)-H, un grupo oxo (=O), un grupo -NH-R¹⁰, un grupo -NR¹¹R¹², un grupo -C(=O)-R¹³, un grupo -C(=O)-O-R¹⁴, un grupo -O-C(=O)-R¹⁵, un grupo -NH-C(=O)-R¹⁶, un grupo -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, un grupo -C(=O)-NH₂, un grupo -C(=O)-NH-R¹⁹, un grupo -C(=O)-NR²⁰R²¹, un grupo -O-R²², un grupo -S-R²³, o un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado saturado o insaturado eventualmente sustituido;

30 R⁵ representa un resto hidrógeno, un resto halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, un grupo formilo, un grupo -NH-C(=O)-H, un grupo oxo (=O), un grupo -NH-R¹⁰, un grupo -NR¹¹R¹², un grupo -C(=O)-R¹³, un grupo -C(=O)-O-R¹⁴, un grupo -O-C(=O)-R¹⁵, un grupo -NH-C(=O)-R¹⁶, un grupo -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, un grupo -C(=O)-NH₂, un grupo -C(=O)-NH-R¹⁹, un grupo -C(=O)-NR²⁰R²¹, un grupo -O-R²², un grupo -S-R²³, un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido o

-(CH₂)_{aa}-R³⁴ con aa= 1, 2, 3 o 4

40 R⁶ y R⁸ representan respectivamente independientemente entre sí

un resto alifático C₁₋₂₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

45 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido y/o que puede estar puentado con uno o dos grupos alquileo C₁₋₅ lineales o ramificados eventualmente sustituidos;

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido;

-(CHR³⁵)-(CH₂)_{bb}-(CH₂)_{cc}-C(=O)-R²⁴ con bb= 0 o 1 y cc= 0 o 1;

-(CHR³⁶)-(CH₂)_{dd}-(CH₂)_{ee}-C(=O)-O-R²⁵ con dd= 0 o 1 y ee= 0 o 1;

o $-(\text{CR}^{37}\text{R}^{38})-\text{X}_{\text{ff}}-(\text{CHR}^{39})_{\text{gg}}-\text{Y}_{\text{hh}}-(\text{CHR}^{40})_{\text{jj}}-\text{Z}_{\text{kk}}-\text{R}^{41}$ con $\text{ff}=0$ o 1 , $\text{gg}=0$ o 1 , $\text{hh}=0$ o 1 , $\text{jj}=0$ o 1 , $\text{kk}=0$ o 1 , en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂];

R⁷ y R⁹ representan respectivamente, independientemente entre sí,

5 un resto hidrógeno,

un resto alifático C₁₋₂₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido y/o que puede estar interrumpido con uno o dos grupos alquileo C₁₋₅ lineales o ramificados eventualmente sustituidos;

10 un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido;

$-(\text{CHR}^{35})-(\text{CH}_2)_{\text{bb}}-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{24}$ con $\text{bb}=0$ o 1 y $\text{cc}=0$ o 1 ;

$-(\text{CHR}^{36})-(\text{CH}_2)_{\text{dd}}-(\text{CH}_2)_{\text{ee}}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{25}$ con $\text{dd}=0$ o 1 y $\text{ee}=0$ o 1 ;

15 o $-(\text{CR}^{37}\text{R}^{38})-\text{X}_{\text{ff}}-(\text{CHR}^{39})_{\text{gg}}-\text{Y}_{\text{hh}}-(\text{CHR}^{40})_{\text{jj}}-\text{Z}_{\text{kk}}-\text{R}^{41}$ con $\text{ff}=0$ o 1 , $\text{gg}=0$ o 1 , $\text{hh}=0$ o 1 , $\text{jj}=0$ o 1 , $\text{kk}=0$ o 1 , en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂]; y

R¹⁰ a R²⁵ representan respectivamente, independientemente entre sí,

un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

20 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido;

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido,

25 o $-(\text{CH}_2)_{\text{mm}}-\text{R}^{42}$ con mm igual a 1, 2 o 3;

R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁰, R³¹, R³², R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ representan respectivamente, independientemente entre sí,

un resto hidrógeno;

un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido,

30 o un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido;

R²⁹, R³³ y R⁴¹ representan respectivamente, independientemente entre sí,

un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

35 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar puenteado con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos alquileo C₁₋₅ lineal o ramificado eventualmente sustituido y/o que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido;

o un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido; y

R³⁴ y R⁴² representan respectivamente, independientemente entre sí,

40 un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido;

en los que

los restos alifáticos C₁₋₁₀ y restos alifáticos C₁₋₂₀ anteriormente citados pueden estar respectivamente sustituidos eventualmente con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂;

los restos cicloalifáticos y heterocicloalifáticos anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

y los restos cicloalifáticos anteriormente citados pueden eventualmente presentar respectivamente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros de anillo;

los restos heterocicloalifáticos anteriormente citados pueden eventualmente presentar respectivamente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros de anillo;

los anillos de los sistemas de anillo mono- o policíclicos anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo,

y los anillos de los sistemas de anillo mono- y policíclicos anteriormente citados son respectivamente de 5, 6 o 7 miembros y pueden eventualmente presentar respectivamente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros de anillo que se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre;

y los restos arilo o heteroarilo anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -OCF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo,

los restos heteroarilo anteriormente citados pueden presentar eventualmente respectivamente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros de anillo; y

los grupos alquileno C₁₋₅ anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -CN y NO₂; eventualmente en forma respectivamente de uno de sus estereoisómeros puros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente de enantiómeros y/o diastereómeros en una relación de mezcla discrecional, o respectivamente en forma de correspondientes sales o respectivamente en forma de correspondientes solvatos.

Preferiblemente, los sustituyentes de los restos alifáticos anteriormente citados en la posición de los sustituyentes R¹ a R²⁵ pueden seleccionarse independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂.

Preferiblemente, los restos R⁵, R² y R³ pueden presentar grupos alquileno, alquenileno o alquinileno que pueden estar respectivamente sustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -CN, -NO₂ y fenilo; pudiendo estar sustituido el resto fenilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -O-CF₃, -SCH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, -

C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, ciclohexilo, ciclopentilo, -O-fenilo, -O-bencilo y fenilo.

5 Preferiblemente, los restos R² y R³ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un resto heterocicloalifático que puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -NH-alquilo C₁₋₅, N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -
10 (CH₂)-benzo[*b*]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

15 Los restos alifáticos comprenden en el sentido de esta invención hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que son ramificados o de cadena lineal, así como no sustituidos o sustituidos una o varias veces, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 veces, de forma igual o distinta, con 1 a 20 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20), preferiblemente 1 a 12 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12), con especial preferencia 1 a 6 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) átomos de carbono, es decir, alquilos C₁₋₂₀, C₁₋₁₂, C₁₋₆, alquilenos C₂₋₂₀, C₂₋₁₂, C₂₋₆ y alquínulos C₂₋₂₀, C₂₋₁₂, C₂₋₆. A este respecto, los alquénulos presentan al menos un doble enlace C-C y los alquínulos al menos un triple enlace C-C. Se citan como ejemplos los restos alifáticos seleccionados del grupo compuesto por 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, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-heptadecilo, n-octadecilo, n-nonadecilo, n-eicosanilo, etenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -
20 CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), 2-metilpropenilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, octenilo y octinilo.

25 Los restos alifáticos anteriormente citados pueden presentar como miembros de cadena preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que comprende oxígeno, azufre y nitrógeno, incluyendo -N(H)- y -N(alquilo C₁₋₆).

30 Se citan como ejemplos de restos alifáticos que presentan 1, 2 o 3 heteroátomos -(CH₂)-(CH₂)-O-CH₃, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-O-CH₃, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)-(C₂H₅), -(CH₂)-(CH₂)-S-CH₃, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-S-CH₃, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)-(CH₃) y -(CH₂)-O-CH₃.

35 En relación con los restos alifáticos, se entiende por el término "sustituido", a menos que se defina otra cosa, en el sentido de la presente invención la sustitución simple o múltiple, preferiblemente la sustitución una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve veces, de uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo, por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂, realizándose la sustitución múltiple en átomos distintos o iguales de forma múltiple, por ejemplo, dos o tres veces, por ejemplo, tres veces en el mismo átomo de C como en el caso de -CF₃ o -CH₂CF₃ o en sitios distintos como en el caso de -CH(OH)-CH=CCl-CH₂Cl. La sustitución múltiple puede realizarse con los mismos sustituyentes o distintos. Son restos alifáticos sustituidos preferidos -CH₂-Cl, -CH₂-Br, -CH₂-CH₂-Cl, -CH₂-CH₂-Br, -
CH₂-CH₂-CH₂-Br y -CH₂-CH₂-CH₂-Cl.

40 Los restos cicloalifáticos en el sentido de la presente invención son restos de hidrocarburos cíclicos saturados o insaturados con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16, preferiblemente 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono, pudiendo estar no sustituido cada resto o sustituido una o varias veces, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 veces de forma igual o distinta. Los restos cicloalifáticos pueden presentar preferiblemente como miembros de anillo 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno (NH) y azufre.

45 Se citan como ejemplos de restos cicloalifáticos que pueden estar eventualmente puenteados con 1 o 2 grupos alquilenos C₁₋₅ lineales o ramificados y que pueden estar condensados con un sistema de anillo mono- o policíclico, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, [6,6]-dimetil-[3.1.1]-bicycloheptilo, adamantilo, imidazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropiranilo, azepanilo, diazepanilo, ditiolanilo, indanilo, indenilo, (1,4)-benzodioxanilo, (1,2,3,4)-tetrahydro-naftilo, (1,2,3,4)-
50 tetrahydroquinolinilo, (1,2,3,4)-tetrahydroquinazolinilo, (1,3,4,5)-tetrahydropirido[4,3-*b*]indolilo, (3,4)-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, (1,3,4,9)-tetrahydro[*b*]carbolinilo, imidazolidinilo y (1,3)-tiazolidinilo.

55 Se entiende por un sistema de anillo mono- o policíclico en el sentido de la presente invención restos de hidrocarburos mono- o policíclicos que son saturados o insaturados y pueden presentar eventualmente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros de anillo, que se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre. Uno de dichos sistemas de anillo mono- o policíclico puede estar condensado (asociado), por ejemplo con un resto arilo o un resto heteroarilo.

En caso de estar presente un sistema de anillo policíclico como, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico, los distintos anillos pueden presentar respectivamente independientemente entre sí un grado de saturación distinto, es decir, ser saturados o insaturados. Se prefiere en el sistema de anillo policíclico un sistema de anillo bicíclico.

5 Se citan como ejemplos de restos arilo que están condensados con un sistema de anillo mono- o policíclico [1,3]-benzodioxonilo, [1,4]-benzodioxanilo, [1,2,3,4]-tetrahidronaftilo, [1,2,3,4]-tetrahydroquinolinilo, [1,2,3,4]-tetrahydroquinazolinilo y [3,4]-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo.

En relación con los restos cicloalifáticos y los sistemas de anillo mono- y policíclicos, se entiende por el término “sustituido”, a menos que se defina otra cosa, en el sentido de esta invención la sustitución sencilla o múltiple, preferiblemente la sustitución una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve veces de uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo, por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -OCF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo. La sustitución múltiple puede realizarse en átomos distintos o iguales de forma múltiple, por ejemplo, dos o tres veces. La sustitución múltiple puede realizarse con el mismo sustituyente o distintos.

Se entiende por la expresión resto arilo para los fines de la presente invención preferiblemente un resto que se selecciona del grupo que comprende fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno y que está no sustituido o sustituido una o varias veces de forma igual o distinta. Se prefiere como arilo un fenilo 1-naftilo, o 2-naftilo no sustituido o sustituido una o varias veces, es decir, dos, tres, cuatro o cinco veces, de forma igual o distinta.

25 Los restos heteroarilo en el sentido de la presente invención son aquellos heterociclos que son heteroaromáticos. Son restos heteroarilo preferiblemente de 5 a 14 miembros, es decir, de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros y que presentan preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que comprende oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada resto heteroarilo puede presentarse no sustituido o sustituido una o varias veces, es decir, dos, tres, cuatro o cinco veces, de forma igual o distinta.

30 Se citan como ejemplos de restos heteroarilo en el sentido de la presente invención tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolínico, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolínico, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, [1,2,3]benzotiadiazolilo, [2,1,3]benzoxadiazolilo y [1,2,3]benzoxadiazolilo.

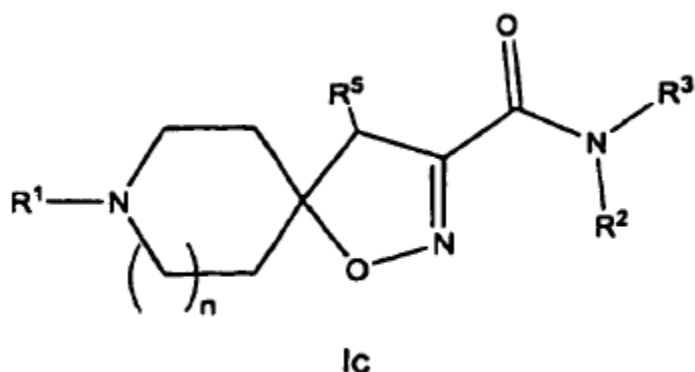
35 Con relación a los restos arilo y heteroarilo, se entiende en el sentido de esta invención por “sustituido” la sustitución sencilla o múltiple, por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco veces de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes adecuados. A menos que el significado de estos sustituyentes adecuados con relación a los restos arilo o heteroarilo esté definido en otro sitio de la descripción o en las reivindicaciones, son sustituyentes adecuados F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo. La sustitución múltiple se realiza a este respecto con los mismos o distintos sustituyentes.

50 Los grupos alquilenos, alquilenos o alquilenos lineales o ramificados anteriormente citados presentan preferiblemente 1 a 5 átomos de carbono, es decir, se trata de grupos alquilenos C₁₋₅, alquilenos C₂₋₅ o alquilenos C₂₋₅ que pueden estar respectivamente no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -CN, NO₂ y fenilo.

Los grupos alquilenos, alquilenos o alquilenos anteriormente citados eventualmente presentan respectivamente 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno, es decir, -N(H)- y -N(alquilo C₁₋₆) y azufre como miembros de cadena.

55 Preferiblemente, pueden seleccionarse los grupos alquilenos del grupo compuesto por -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, C(H)(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -C(H)(CH₃)-(CH₂)-, -C(H)(C₂H₅)-(CH₂)-, -C(fenilo)₂-, -C(H)(fenilo)-, -(CH₂)-O-, -(CH₂)-N(CH₃)-, -(CH₂)-S-, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)- y -(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)-

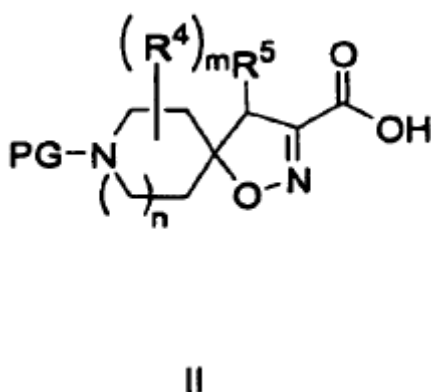
El especialista entiende que, para m igual a 0, resulta la siguiente fórmula general Ic:



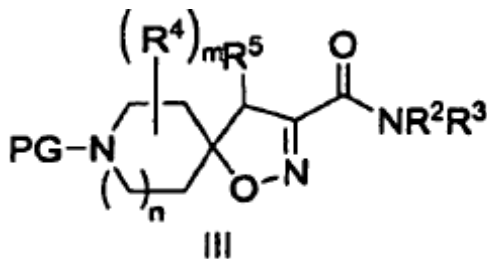
Además, pueden preferirse compuestos espiro sustituidos según la invención de fórmula general I que muestran en el ensayo FLIPR a una concentración 10 μM una inhibición de el flujo de entrada de iones Ca^{2+} en los ganglios de las raíces dorsales de ratas de al menos un 10%, preferiblemente de al menos un 30%, con especial preferencia de al menos un 50%, con muy especial preferencia de al menos un 70%, con más preferencia de al menos un 90% en comparación con la inhibición máxima alcanzable de el flujo de entrada de iones Ca^{2+} con capsaicina a una concentración 10 μM .

A este respecto, el ensayo FLIPR cuantifica el flujo de entrada de Ca^{2+} con la ayuda de un colorante sensible a Ca^{2+} (de tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.) como se describe a continuación.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la preparación de compuestos según la invención de la fórmula general I anteriormente dada según el cual se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general II



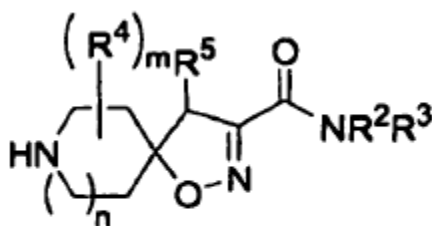
en la que R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado y PG representa un grupo protector, preferiblemente un grupo benciloxycarbonilo o *tert*-butiloxycarbonilo, en un medio de reacción en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento eventualmente en presencia de al menos una base, con un compuesto de fórmula general HNR^2R^3 , en la que R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente dado, hasta al menos un compuesto de fórmula general III



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, n y PG tienen el significado anteriormente dado, y éste eventualmente se purifica y/o aísla y

se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general III en un medio de reacción en presencia de al menos un ácido, preferiblemente en presencia de al menos un ácido inorgánico u orgánico seleccionado del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético y ácido trifluoroacético, o en presencia de hidrógeno y

un catalizador, preferiblemente un catalizador basado en paladio o platino, hasta al menos un compuesto de fórmula general IV,



IV

en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado, y éste eventualmente se purifica y/o aísla, y

5 se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IV en un medio de reacción con al menos un isocianato de fórmula general $R^6-N=C=O$, en la que R^6 tiene el significado anteriormente dado, eventualmente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo compuesto por trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado y R^1 representa $-C(=O)-NR^6R^7$, en la que R^6 tiene el significado anteriormente dado y R^7 representa un resto hidrógeno, y éste eventualme se purifica y/o aísla, o

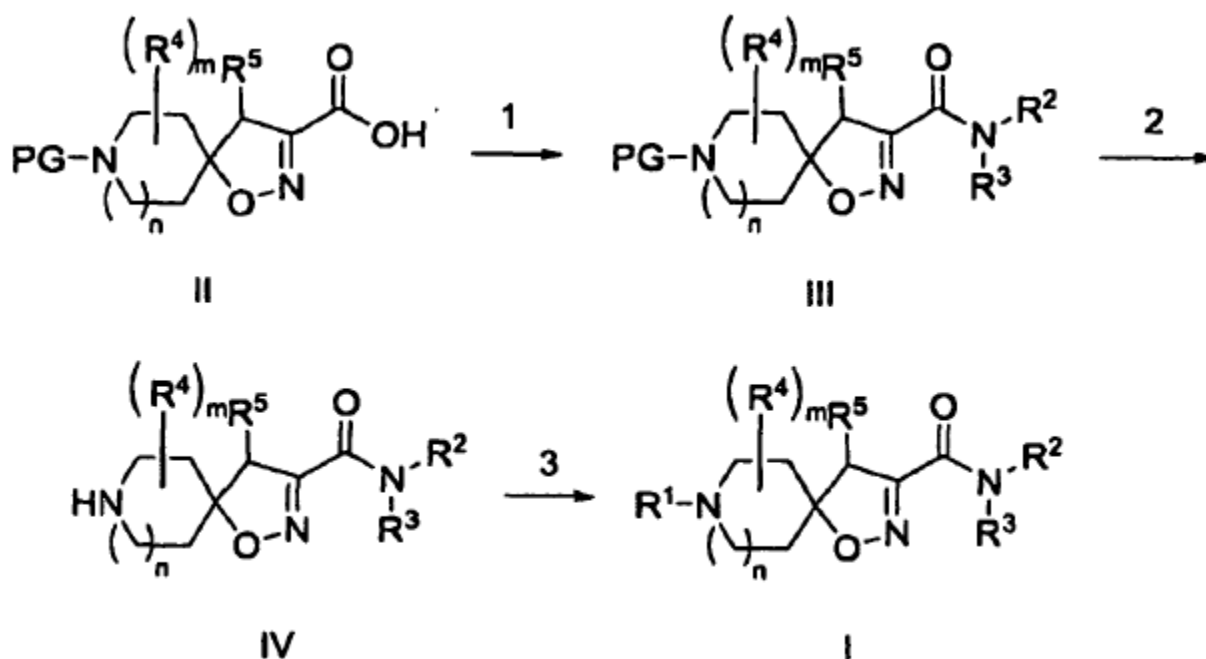
15 se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IV en un medio de reacción con al menos un isotiocianato de fórmula general $S=C=N-R^8$, en la que R^8 tiene el significado anteriormente dado, eventualmente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo compuesto por trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente citado y R^1 representa $-C(=S)-N-R^8R^9$, en la que R^8 tiene el significado anteriormente dado y R^9 representa un resto hidrógeno, y éste eventualmente se purifica y/o aísla, y

20 se hace reaccionar eventualmente al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado y R^1 representa $-C(=O)-NR^7R^9$ o $-C(=S)-N-R^6R^9$, en la que R^7 y R^9 representan respectivamente un resto hidrógeno, en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, con especial preferencia en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada del grupo compuesto por hidruro de sodio, hidruro de potasio, *terc*-butanolato de potasio, *terc*-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con al menos un compuesto de fórmula general LG- R^7 o de fórmula general LG- R^9 , en las que LG representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, con especial preferencia un átomo de cloro, y R^7 y R^9 tienen el significado anteriormente citado, con excepción de hidrógeno, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado, y éste eventualmente se purifica y/o se aísla, o

30 se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IV en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, con especial preferencia en presencia de hidruro de sodio y/o potasio, con al menos un compuesto de fórmula general LG- R^1 , en la que R^1 tiene el significado anteriormente citado, con la excepción de $-C(=O)-NR^6R^7$ y $-C(=S)-NR^8R^9$, y LG representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, con especial preferencia un átomo de cloro, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado, y éste eventualmente se purifica y/o se aísla o

40 se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IV en un medio de reacción en presencia de al menos un reductor, con al menos un compuesto de fórmula general $R^1-C(=O)-H$, en la que R^1 tiene el significado anteriormente citado, con la excepción de $-C(=O)-NR^6R^7$ y $-C(=S)-NR^8R^9$, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^5 , m y n tienen el significado anteriormente citado, y éste eventualmente se purifica y/o se aísla.

Los procedimientos según la invención para la preparación de compuestos espiro sustituidos de la fórmula general I anteriormente dada se reproducen también en los esquemas 1 y 2 siguientes.



Esquema 1

En la etapa 1, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II anteriormente dada con aminas de fórmula general HNR^2R^3 , en la que R^1 y R^2 tienen el significado anteriormente citado, en un medio de reacción preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por dietiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y las correspondientes mezclas, eventualmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP), diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDCI), *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridino-1-ilmetil]-*N*-metilmetanaminio (HATU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), eventualmente en presencia de al menos una base inorgánica preferiblemente seleccionada del grupo compuesto por carbonato de potasio y carbonato de cesio, o una base orgánica preferiblemente seleccionada del grupo compuesto por trietilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, preferiblemente a temperaturas de -70°C a 100°C , hasta compuestos de fórmula general I.

En la etapa 2, se hacen reaccionar compuestos de fórmula general III, en la que PG representa un grupo *terc*-butiloxicarbonilo, en un medio de reacción preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por metanol, etanol, isopropanol, agua, dietiléter, tetrahidrofurano así como las correspondientes mezclas en presencia de al menos un ácido preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido acético a temperaturas preferiblemente de 20 a 30°C hasta compuestos de fórmula general IV. Con especial preferencia, se realiza la reacción del compuesto de fórmula general III en una solución de ácido clorhídrico 5 M en isopropanol a una temperatura preferiblemente de 20 a 30°C hasta un compuesto de fórmula general IV en forma del correspondiente clorhidrato.

Como alternativa, se hacen reaccionar compuestos de fórmula general III, en la que PG representa un grupo benciloxicarbonilo, en un medio de reacción preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, tolueno y las correspondientes mezclas en presencia de hidrógeno y paladio sobre carbono a una temperatura preferiblemente de 20 a 80°C , hasta un compuesto de fórmula general IV.

En caso de que los compuestos de fórmula general IV se presenten en forma de su correspondiente clorhidrato, se hacen reaccionar estos en un medio de reacción preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por dioxano, tetrahidrofurano, dietiléter, metanol, etanol, isopropanol, agua y las correspondientes mezclas en presencia de una base inorgánica, preferiblemente con adición de un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, a temperaturas preferiblemente de 0 a 30°C hasta las correspondientes bases de fórmula general IV.

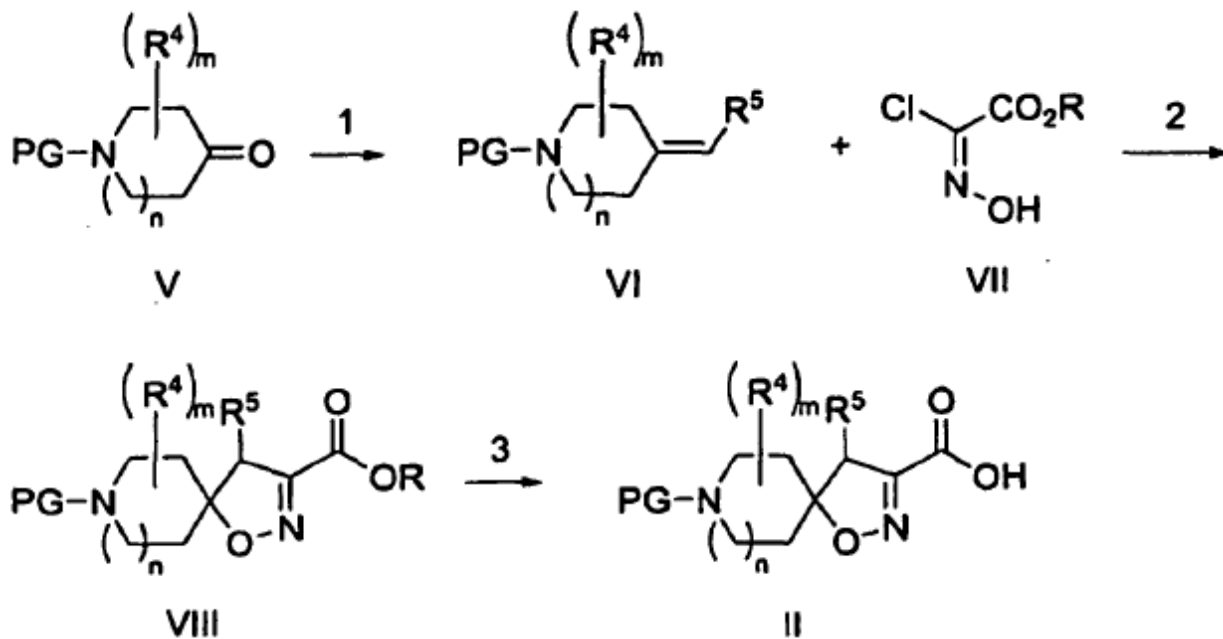
En la etapa 3, se hacen reaccionar compuestos de fórmula general IV con un isocianato de fórmula general $\text{R}^6\text{-N=C=O}$, en la que R^6 tiene el significado anteriormente dado, o con un isotiocianato de fórmula general $\text{R}^8\text{-N=C=S}$, en la que R^8 tiene el significado anteriormente dado, en un medio de reacción preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol, agua y las correspondientes mezclas, eventualmente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de una base

seleccionada del grupo compuesto por trietilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, hasta compuestos de fórmula general I, en la que R¹ representa -C(=O)-NR⁸R⁹ o -C(=S)-NR⁸R⁹, y R⁷ y R⁹ representan respectivamente un resto hidrógeno.

5 Igualmente, se hacen reaccionar en la etapa 3 compuestos de fórmula general IV con compuestos de fórmula general LG-R¹, en la que R¹ tiene el significado anteriormente dado y LG representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, con especial preferencia un átomo de cloro, en un medio de reacción preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietiléter, dioxano y las correspondientes mezclas, eventualmente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, con especial preferencia en presencia de hidruro de sodio y/o potasio, hasta compuestos de fórmula general I, en la que R¹ tiene el significado anteriormente dado con excepción de -C(=O)-NR⁸R⁹ y -C(=S)-NR⁸R⁹.

15 Como alternativa, se hacen reaccionar en la etapa 1 compuestos de fórmula general IV con compuestos de fórmula general R¹-C(=O)-H, en la que R¹ tiene el significado anteriormente citado, en un medio de reacción preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por dietiléter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, diclorometano, tolueno y las correspondientes mezclas, con adición de al menos un reductor seleccionado del grupo compuesto por borohidruro de sodio, acetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y complejo de borano-piridina (piridina-borano, BH₃·C₅H₅N), con especial preferencia en presencia de complejo de borano-piridina, hasta compuestos de fórmula general I, en la que R¹ tiene el significado anteriormente dado con excepción de -C(=O)-NR⁸R⁹ y -C(=S)-NR⁸R⁹.

Los compuestos de fórmula general II pueden obtenerse como se describe en el esquema 2.



20 En la etapa 1, se hacen reaccionar compuestos de fórmula general V en la que m, n, R⁴ y PG tienen el significado anteriormente citado en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo compuesto por tetrahidrofurano, tolueno, dietiléter y las correspondientes mezclas, con un reactivo para la conversión de grupos carbonilo en dobles enlaces, preferiblemente con un reactivo de Wittig de fórmula general R₃P(CH₂)R⁵X; en la que R representa un resto arilo, X un átomo de halógeno y R⁵ tiene el significado anteriormente
 25 dado; o un reactivo de Wittig-Homer de fórmula general (RO)₂-P(=O)-(CH₂)-R⁵, en la que R representa un resto arilo y R⁵ tiene el significado anteriormente dado, con especial preferencia con bromuro de metiltrifenilfosfonio, a temperaturas entre 0 y 30°C en presencia de una base, preferiblemente en presencia de una sal alcoholato de metal alcalino, con especial preferencia en presencia de *tert*-butilato de potasio, hasta compuestos de fórmula general VI, en la que m, n, R⁴, R⁵ y PG tienen el significado anteriormente citado.

30 En la etapa 2, se hacen reaccionar compuestos de fórmula general VI en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo compuesto por metanol, tetrahidrofurano, diclorometano y las correspondientes mezclas, en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de litio, trietilamina o *N*-diisopropiletilamina, con compuestos de fórmula general VII en la que R representa un resto alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, con especial preferencia con compuestos de fórmula general VII en la que R representa un resto etilo, es decir, con cloroximidoacetato de etilo, a temperaturas
 35 entre 0 y 100°C, hasta compuestos de fórmula general VIII en la que m, n, PG, R⁴, R⁵ y R tienen el significado anteriormente dado.

En la etapa 3, se hacen reaccionar compuestos de fórmula general VIII en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo compuesto por metanol, etanol, agua, isopropanol y las correspondientes mezclas, en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de hidróxido de litio monohidratado, a temperaturas entre 0 y 50°C, hasta compuestos de fórmula general II.

- 5 Los compuestos de fórmulas $R_3P(CH_2)R^5X$, $(RO)_2-P(=O)-(CH_2)-R^5$, $R^1-C(=O)-H$, $LG-R^1$, $LG-R^7$, $LG-R^9$, HNR^2R^3 , $R^6-N=C=O$, $R^8-N=C=S$, V y VII anteriormente dadas son respectivamente obtenibles comercialmente en el mercado y pueden prepararse también mediante procedimientos habituales conocidos por el especialista.

Las reacciones anteriormente descritas pueden llevarse a cabo respectivamente en condiciones habituales familiares para el especialista, por ejemplo, con respecto a la presión o al orden de adición de los componentes. Eventualmente, puede establecerse por el especialista el modo de procedimiento óptimo en las respectivas condiciones mediante preensayos sencillos. Los productos intermedios y finales obtenidos según las reacciones anteriormente descritas pueden purificarse y/o aislarse, si se desea y/o es necesario, según procedimientos habituales conocidos por el especialista. Son procedimientos de purificación adecuados, por ejemplo, procedimientos de extracción y procedimientos cromatográficos como cromatografía en columna o cromatografía preparativa. Todas las etapas de procedimiento anteriormente descritas, así como respectivamente también la purificación y/o aislamiento de productos intermedios o finales, pueden llevarse a cabo parcial o totalmente en atmósfera de gas inerte, preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos espiro sustituidos según la invención de fórmulas generales I y Ic anteriormente citadas, designados a continuación solo como compuestos espiro de fórmula I, así como los correspondientes estereoisómeros, pueden aislarse tanto en forma de sus sales libres o sus ácidos libres como en forma de las correspondientes sales, particularmente sales fisiológicamente aceptables.

Las bases libres de los compuestos espiro sustituidos respectivos según la invención de fórmula general I anteriormente citada, así como los correspondientes estereoisómeros, pueden transformarse, por ejemplo, mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, 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 en las correspondientes sales, preferiblemente sales fisiológicamente compatibles. Las bases libres de los compuestos espiro sustituidos respectivos de fórmula general I anteriormente citada y los correspondientes estereoisómeros pueden transformarse igualmente con los ácidos libres o una sal de un edulcorante como, por ejemplo, sacarina, ciclamato o acesulfamo, en las correspondientes sales fisiológicamente compatibles.

Correspondientemente, los ácidos libres de los compuestos espiro sustituidos de fórmula general I anteriormente citada y los correspondientes estereoisómeros pueden transformarse mediante reacción con una base adecuada en las correspondientes sales fisiológicamente compatibles. Se citan como ejemplos las sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio $[NH_xP_{4-x}]^+$, en la que $x= 0, 1, 2, 3$ o 4 y R representa un resto alquilo C_{1-4} lineal o ramificado.

Los compuestos espiro sustituidos según la invención de fórmula general I anteriormente citada y los correspondientes estereoisómeros pueden obtenerse eventualmente, al igual que los correspondientes ácidos, las correspondientes bases o sales de estos compuestos, según procedimientos habituales conocidos por el especialista, también en forma de sus solvatos, preferiblemente en forma de sus hidratos.

En caso de que los compuestos espiro sustituidos según la invención de fórmula general I anteriormente citada se obtengan después de su preparación en forma de una mezcla de sus estereoisómeros, preferiblemente en forma de sus racematos u otras mezclas de sus distintos enantiómeros y/o diastereómeros, estos pueden separarse y eventualmente aislarse mediante procedimientos habituales conocidos por el especialista. Se citan como ejemplos procedimientos de separación cromatográfica, particularmente procedimientos de cromatografía líquida a presión normal o a presión elevada, preferiblemente procedimientos de MPLC y HPLC, así como procedimientos de cristalización fraccionada. A este respecto, pueden separarse entre sí particularmente los enantiómeros individuales, por ejemplo, mediante HPLC en fase estacionaria quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, como ácido tartárico (+), ácido tartárico (-) o ácido 10-canfosulfónico (+) de las sales diastereoisoméricas formadas.

Los compuestos espiro sustituidos según la invención de fórmula general I anteriormente citada y los correspondientes estereoisómeros, así como respectivamente los correspondientes ácidos, bases, sales y solvatos, son toxicológicamente inocuos y son por tanto adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Es por tanto un objeto adicional de la presente invención un medicamento que contiene al menos un compuesto espiro según la invención de fórmula general I anteriormente citada, eventualmente en forma respectivamente de uno de sus estereoisómeros puros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente de enantiómeros y/o diastereómeros, en una relación de mezcla discrecional, o respectivamente en forma de una correspondiente sal, o respectivamente en forma de un correspondiente solvato, así como eventualmente uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente compatibles.

Estos medicamentos según la invención son particularmente adecuados para la regulación del receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1), particularmente para la inhibición del receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1).

Con igual preferencia, los medicamentos según la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones o enfermedades que están mediadas al menos en parte por receptores vainilloides 1.

5 Preferiblemente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o varias enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; dolor de articulaciones; migrañas; depresiones; neuropatías; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente deficiencias cognitivas, con especial preferencia afecciones de memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por asma e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (VHA); úlceras gástricas; síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones oculares; irritaciones cutáneas; enfermedades cutáneas neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferiblemente inflamaciones del intestino; diarrea; prurito; afecciones de la toma de alimentos, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndrome de abstinencia en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferiblemente frente a opiáceos naturales o sintéticos; dependencia de drogas; abuso de drogas; síndrome de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia de alcohol; abuso de alcohol y síndrome de abstinencia en la dependencia de alcohol; para diuresis; para antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para el aumento de la vigilia, para el aumento de la libido; para la modulación de la actividad motora; para ansiolisis; para anestesia local y/o para la inhibición de efectos secundarios indeseados, preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por hipertermia, hipertensión y contracción de los bronquios, desencadenados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.

Con especial preferencia, es adecuado el medicamento según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de una o varias enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migrañas; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente deficiencias cognitivas, con especial preferencia afecciones de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (VHA); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndrome de abstinencia en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferiblemente desarrollo de tolerancia frente a opiáceos naturales o sintéticos; dependencia de drogas; abuso de drogas; síndrome de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia de alcohol; abuso de alcohol y síndrome de abstinencia en la dependencia de alcohol.

Con muy especial preferencia, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor, preferiblemente de dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, y/o incontinencia urinaria.

40 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de al menos un compuesto espiro sustituido según la invención, así como eventualmente uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente compatibles, para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1), preferiblemente para la inhibición del receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1).

45 Se prefiere el uso de al menos un compuesto espiro sustituido según la invención, así como eventualmente uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente compatibles, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones o enfermedades que están mediadas al menos en parte por receptores vainilloides 1.

Se prefiere especialmente el uso de al menos un compuesto espiro sustituido según la invención, así como eventualmente uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente compatibles, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una o varias enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; dolor de articulaciones; migrañas; depresiones; neuropatías; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente deficiencias cognitivas, con especial preferencia afecciones de memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por asma e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (VHA); úlceras gástricas; síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones oculares; irritaciones cutáneas; enfermedades cutáneas neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferiblemente inflamaciones del intestino; diarrea; prurito; afecciones de la toma de alimentos, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndrome de abstinencia en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia

- frente a medicamentos, preferiblemente frente a opiáceos naturales o sintéticos; dependencia de drogas; abuso de drogas; síndrome de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; abuso de alcohol y síndrome de abstinencia en la dependencia del alcohol; para diuresis; para antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para el aumento de la vigilia, para el aumento de la libido; para la modulación de la actividad motora; para ansiolisis; para anestesia local y/o para la inhibición de efectos secundarios indeseados, preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por hipertermia, hipertensión y contracción de los bronquios, desencadenados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.
- 5
- 10 Se prefiere muy especialmente el uso de al menos un compuesto espiro sustituido según la invención, así como eventualmente uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente compatibles, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o varias enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migrañas; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente deficiencias cognitivas, con especial preferencia afecciones de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (VHA); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndrome de abstinencia en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferiblemente desarrollo de tolerancia frente a opiáceos naturales o sintéticos; dependencia de drogas; abuso de drogas; síndrome de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia de alcohol; abuso de alcohol y síndrome de abstinencia en la dependencia de alcohol.
- 15
- 20 Se prefiere más el uso de al menos un compuesto espiro sustituido según la invención, así como eventualmente uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente compatibles, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor, preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, y/o incontinencia urinaria.
- 25
- Se prefiere el correspondiente uso para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones o enfermedades que están mediadas al menos en parte por receptores vainilloides 1 (VR1/TRPV1).
- Se prefiere especialmente el correspondiente uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o varias enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por dolor agudo, dolor visceral, dolor de articulaciones; disfunciones cognitivas, preferiblemente deficiencias cognitivas, con especial preferencia afecciones de la memoria; inflamación pulmonar; tos; vejiga hiperactiva (VHA); síndrome del intestino irritable; irritaciones oculares; irritaciones cutáneas; enfermedades cutáneas neuróticas; inflamaciones del intestino; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferiblemente frente a opiáceos naturales o sintéticos; y/o para la diuresis o para la antinatriuresis y/o para la inhibición de efectos secundarios indeseados, preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por hipertermia, hipertensión y contracción de los bronquios, desencadenados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo.
- 30
- 35
- 40 El medicamento según la invención es adecuado para administración a adultos y niños incluyendo infantes y lactantes. El medicamento según la invención puede presentarse en forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección, gotas, zumos, jarabes, pulverizadores, suspensiones, comprimidos, parches, cápsulas, emplastos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o granulados, eventualmente comprimidos hasta comprimidos, rellenos en cápsulas o suspendidos en líquido, y se administran también como tales.
- 45
- 50 Además de al menos un compuesto espiro sustituido de la fórmula general I anteriormente dada, eventualmente en forma de sus estereoisómeros puros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de mezclas de estereoisómeros, particularmente de enantiómeros o diastereómeros en una relación de mezcla arbitraria, o eventualmente en forma de la correspondiente sal o respectivamente en forma del correspondiente solvato, el medicamento según la invención contiene habitualmente otros coadyuvantes farmacéuticos fisiológicamente compatibles que pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo compuesto por materiales portadores, cargas, disolventes, diluyentes, sustancias tensioactivas, colorantes, conservantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, aromas y aglutinantes.
- 55
- 60 La selección de los coadyuvantes fisiológicamente compatibles, así como de las cantidades a utilizar de los mismos, depende de si el medicamento debe aplicarse por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo en infecciones en la piel, la mucosa y los ojos. Para administración oral, son adecuados preferiblemente preparados en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, aglomerados, gotas, zumos y jarabes, para administración parenteral, tópica e inhalativa, soluciones, suspensiones preparados secos fácilmente reconstituibles así como pulverizadores. Los compuestos espiro sustituidos según la invención para empleo en el medicamento según la invención en forma disuelta de liberación prolongada o en un emplasto, eventualmente con adición de agentes potenciadores de la penetración

cutánea, son preparados de administración percutánea adecuados. Las formas de preparados empleables por vía oral o percutánea pueden liberar retardadamente también el compuesto espiro sustituido respectivo según la invención.

5 La preparación del medicamento según la invención se realiza con la ayuda de agentes, dispositivos, procedimientos y procesos habituales conocidos en el estado de la técnica como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Ed. A.R. Gennaro, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, particularmente en la parte 8, capítulo 76 a 93. La correspondiente descripción se incorpora a la presente como referencia y es válida como parte de la divulgación. La cantidad a administrar a los pacientes de los compuestos espiro sustituidos respectivos según la invención de fórmula general I anteriormente dada puede variar y depende, 10 por ejemplo, del peso o edad del paciente, así como del tipo de administración, de la indicación y del grado de gravedad de la enfermedad. Habitualmente, se administran de 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,05 a 75 mg/kg, con especial preferencia de 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal del paciente de al menos uno de dichos compuestos según la invención.

Procedimientos farmacológicos

15 I. Análisis funcional del receptor vainilloide 1 (receptor VRI/TRPV1)

El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar sobre el receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1) de la especie rata puede determinarse con el siguiente ensayo. Según este ensayo, se cuantifica el flujo de entrada de Ca^{2+} a través del canal receptor con la ayuda de un colorante sensible a Ca^{2+} (de tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.). 20

Procedimiento:

Medio completo: 50 ml de mezcla nutriente HAMS F12 (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con FCS al 10% en vol. (suero fetal bovino, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, termoinactivado); L-glutamina 2 mM (Sigma, Munich, Alemania); solución de AA al 1% en peso (solución de antibióticos/antimicóticos, PAA, Pasching, Austria) y medio NGF 25 ng/ml (2,5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) 25

Placa de cultivo celular: Se recubren placas de 96 pocillos negras con fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (96 well black/clear plate, BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) adicionalmente con laminina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) diluyendo la laminina a una concentración 100 μ g/ml con PBS (PBS exento de Ca-Mg, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se toman alícuotas con una concentración de 100 μ g/ml de laminina y se almacenan a -20°C. Se diluyen las alícuotas con PBS en relación 1:10 hasta laminina 10 μ g/ml y se pipetea respectivamente 50 μ l de solución a una depresión de la placa de cultivo celular. Se incuban las placas de cultivo celular al menos 2 horas a 37°C, se separa por filtración con succión la solución sobrenadante y se lavan las depresiones dos veces respectivamente con PBS. Se conservan las placas de cultivo celular recubiertas con PBS sobrenadante y se separa este solo justo antes de la adición de las células. 30

35 Preparación de células:

Se extrae la columna vertebral de ratas decapitadas y se mezcla esta directamente en tampón HBSS frío (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania), es decir, que se encuentra en un baño de hielo, con una solución de AA (antibióticos/antimicóticos, PAA, Pasching, Austria) al 1% en vol. (porcentaje en volumen). Se separa la columna vertebral longitudinalmente y se extrae junto con las fascias del canal vertebral. A continuación, se extraen los ganglios de las raíces dorsales (GRD) y se mezclan de nuevo en tampón HBSS frío con una solución de AA al 1% en vol. Se transfieren los GRD totalmente liberados de restos de sangre y nervios espinales respectivamente a 500 μ l de colagenasa fría de tipo 2 (PAA, Pasching, Austria) y se incuban durante 35 minutos a 37°C. Después de la adición de tripsina al 2,5% en vol. (PAA, Pasching, Austria), se incuban otros 10 minutos a 37°C. Después de terminada la incubación, se elimina por pipeteo cuidadosamente la solución enzimática y se mezclan los GRD restantes respectivamente con 500 μ l de medio completo. Se suspenden los GRD respectivamente varias veces, se arrastran mediante una jeringuilla a través de cánulas de n° 1, n° 12 y n° 16, se transfieren a tubos Falcon de 50 ml y se rellenan estos con medio completo a 15 ml. Se filtra el contenido de cada tubo Falcon respectivamente por una unidad de filtro Falcon de 70 μ m y se centrifuga durante 10 minutos a 1200 rpm y temperatura ambiente. Se recoge el sedimento resultante respectivamente con 250 μ l de medio completo y se establece el recuento celular. 40 45 50

Se ajusta el número de células en la suspensión a 3×10^5 por ml y se añaden respectivamente 150 μ l de esta suspensión a una depresión de la placa de cultivo celular recubierta como se describe anteriormente. Se dejan las placas en incubadora a 37°C, 5% en vol. de CO_2 y 95% de humedad ambiental relativa de 2 a 3 días.

A continuación, se cargan las células con Fluo-4 2 μ M y 0,01% en vol. de Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Alemania) en tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 min a 37°C, se lavan 3 veces con tampón HBSS y, después de una incubación adicional de 15 minutos a temperatura ambiente, se utilizan para la medida de Ca^{2+} en el ensayo FLIPR. Se mide la fluorescencia 55

dependiente de Ca^{2+} a este respecto antes y después de la adición de sustancias ($\lambda_{\text{ex}}= 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}}= 540 \text{ nm}$). Se realiza la cuantificación mediante la medida de la intensidad de fluorescencia máxima (CF, cuentas de fluorescencia) con el tiempo.

Ensayo de FLIPR:

- 5 El protocolo de FLIPR está compuesto por dos adiciones de sustancia. En primer lugar, se pipetea los compuestos a ensayar (10 μM) sobre las células y se compara el flujo de entrada de Ca^{2+} con el de los controles (capsaicina 10 μM). Así, resulta el dato en % de activación referido a la señal de Ca^{2+} después de la adición de capsaicina 10 μM (CP). Después de 5 minutos de incubación, se aplica capsaicina 100 nM y se establece igualmente el flujo de entrada de Ca^{2+} .
- 10 Los agonistas y antagonistas desensibilizados conducen a una supresión del flujo de entrada de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con capsaicina 10 μM .
- Se llevan a cabo determinaciones por triplicado ($n= 3$) y se repiten estas en al menos 3 experimentos independientes ($N= 4$).

II. Análisis funcionales del receptor vainilloide (VR1)

- 15 El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar sobre el receptor vainilloide (VR1) puede determinarse también con el siguiente ensayo. Según este ensayo, se cuantifica el flujo de entrada de Ca^{2+} por el canal con la ayuda de un colorante sensible a Ca^{2+} (de tipo Fluo-4, Molecular Probes, Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.).

Procedimiento:

- 20 Se transfectan establemente células de ovario de hámster chino (células CHO K1, European Collection of Cell Cultures (ECACC), Reino Unido) con el gen VR1. Para análisis funcionales, se siembran estas células sobre placas de 96 pocillos negras de fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) a una densidad de 25.000 células/pocillo. Se incuban las células durante una noche a 37°C y 5% de CO_2 en un medio de cultivo (mezcla nutriente de Ham F12, 10% en vol. de FCS (suero fetal bovino), L-prolina 18 $\mu\text{g/ml}$). Al día siguiente, se incuban las células con Fluo-4 (Fluo-4 2 μM , 0,01% en vol. de Pluronic F127, Molecular Probes en HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 minutos a 37°C. A continuación, se lavan las placas 3 veces con tampón HBSS y, después de otra incubación de 15 minutos a temperatura ambiente, se utilizan para la medida de Ca^{2+} en FLIPR. Se mide la fluorescencia dependiente de Ca^{2+} a este respecto antes y después de la adición de las sustancias a analizar (longitud de onda $\lambda_{\text{ex}}= 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}}= 540 \text{ nm}$). Se realiza la cuantificación mediante la medida de la intensidad de fluorescencia máxima (CF, cuentas de fluorescencia) con el tiempo.

Ensayo de FLIPR:

- 35 El protocolo de FLIPR está compuesto por 2 adiciones de sustancia. En primer lugar, se pipetea los compuestos a ensayar (10 μM) sobre las células y se compara el flujo de entrada de Ca^{2+} con el de los controles (capsaicina 10 μM) (% de activación referido a la señal de Ca^{2+} después de la adición de capsaicina 10 μM). Después de 5 minutos de incubación, se aplica capsaicina 100 nM y se establece igualmente el flujo de entrada de Ca^{2+} .
- Los agonistas y antagonistas desensibilizados conducen a una supresión del flujo de entrada de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con capsazepina 10 μM .

III. Ensayo de formalina en ratón

- 40 Se lleva a cabo el análisis para la determinación del efecto antinociceptivo de los compuestos según la invención en el ensayo de formalina en ratones macho (NMRI, 20 a 30 g de peso corporal, Iffa, Credo, Bélgica).
- En el ensayo de formalina, se diferencian según D. Dubuisson *et al.*, Pain 1977, 4, 161-174 la primera fase (temprana) (0 a 15 minutos después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (de 15 a 60 minutos después de la inyección de formalina). La fase temprana representa un modelo de dolor agudo por la reacción directa a la inyección de formalina, mientras que la fase tardía se considera un modelo de dolor persistente (crónico) (T. J. Coderre *et al.*, Pain 1993, 52, 259-285). Se incorporan las correspondientes descripciones bibliográficas a la presente como referencia y son válidas como parte de la divulgación.
- Se analizan los compuestos según la invención en la segunda fase del ensayo de formalina para obtener evidencias sobre los efectos de la sustancia sobre el dolor crónico/inflamatorio.
- 50 Dependiendo del tipo de administración de los compuestos según la invención, se elige el punto de aplicación de los compuestos sustituidos según la invención antes de la inyección de formalina. La aplicación intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal de sustancias de ensayo se realiza 5 minutos antes de la inyección de formalina. Esta se realiza mediante una inyección de formalina subcutánea única (20 μl , solución acuosa al 1%) en el lado dorsal de la

pata trasera derecha, de modo que induzca en los animales de ensayo de movimiento libre una reacción nociceptiva que se manifiesta claramente por lamidas y mordiscos de la pata afectada.

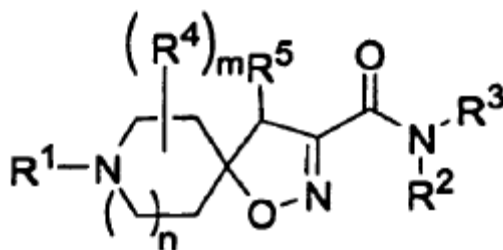
5 A continuación, se registra continuamente durante un intervalo de análisis de 3 minutos en la segunda fase (tardía) del ensayo de formalina (21 a 24 minutos después de la inyección de formalina) el comportamiento nociceptivo mediante la observación de los animales. Se realiza la cuantificación del comportamiento de dolor mediante la suma de los segundos en que los animales muestran en el intervalo de análisis lamidas y mordiscos de la pata afectada.

10 La comparación se realiza respectivamente con animales de control que reciben, en lugar de los compuestos según la invención, vehículo (solución de cloruro de sodio acuosa al 0,9%) antes de la aplicación de formalina. Basándose en la cuantificación del comportamiento de dolor, se establece el efecto de la sustancia en el ensayo de formalina como la alteración frente al correspondiente control en porcentaje.

Después de la inyección de sustancias que son antinociceptivas eficaces en el ensayo de formalina, se reducen o elevan las conductas descritas de los animales, es decir, lamidas y mordiscos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos espiro sustituidos de fórmula general I



I

- 5 en la que

m es igual a 0, 1, 2, 3 o 4,

n es igual a 0,

R¹ representa un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

- 10 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido,

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido,

o un grupo -C(=S)-NR⁸R⁹; o

- 15 -(CHR²⁶)-X_q-(CHR²⁷)_r-Y_s-(CHR²⁸)_t-Z_u-R²⁹ con q= 0 o 1, r= 0 o 1, s= 0 o 1, t= 0 o 1, u= 0 o 1, en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂], o

en caso de que m sea diferente de 0 y/o n diferente de 1 y/o R⁵ diferente de H, puede representar adicionalmente un grupo -C(=O)-NR⁶R⁷,

R² representa un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

- 20 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido;

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado, eventualmente sustituido,

- 25 o -(CHR³⁰)-X_v-(CHR³¹)_w-Y_x-(CHR³²)_y-Z_z-R³³ con v= 0 o 1, w= 0 o 1, x= 0 o 1, y= 0 o 1, z= 0 o 1, en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂];

R³ representa un resto hidrógeno;

un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

- 30 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido;

un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido,

- 35 o -(CHR³⁰)-X_v-(CHR³¹)_w-Y_x-(CHR³²)_y-Z_z-R³³ con v= 0 o 1, w= 0 o 1, x= 0 o 1, y= 0 o 1, z= 0 o 1, en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂]; o

- R² y R³ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos como miembro de anillo, un resto heterocicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado eventualmente sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido,
- 5 R⁴ representa un resto halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, un grupo formilo, un grupo -NH-C(=O)-H, un grupo oxo (=O), un grupo -NH-R¹⁰, un grupo -NR¹¹R¹², un grupo -C(=O)-R¹³, un grupo -C(=O)-O-R¹⁴, un grupo -O-C(=O)-R¹⁵, un grupo -NH-C(=O)-R¹⁶, un grupo -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, un grupo -C(=O)-NH₂, un grupo -C(=O)-NH-R¹⁹, un grupo -C(=O)-NR²⁰R²¹, un grupo -O-R²², un grupo -S-R²³, o un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado saturado o insaturado eventualmente sustituido;
- 10 R⁵ representa un resto hidrógeno, un resto halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo carboxilo, un grupo formilo, un grupo -NH-C(=O)-H, un grupo oxo (=O), un grupo -NH-R¹⁰, un grupo -NR¹¹R¹², un grupo -C(=O)-R¹³, un grupo -C(=O)-O-R¹⁴, un grupo -O-C(=O)-R¹⁵, un grupo -NH-C(=O)-R¹⁶, un grupo -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, un grupo -C(=O)-NH₂, un grupo -C(=O)-NH-R¹⁹, un grupo -C(=O)-NR²⁰R²¹, un grupo -O-R²², un grupo -S-R²³, un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;
- 15 un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido o
-(CH₂)_{aa}-R³⁴ con aa= 1, 2, 3 o 4
- R⁶ y R⁸ representan respectivamente independientemente entre sí
- 20 un resto alifático C₁₋₂₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;
- un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido y/o que puede estar puentado con uno o dos grupos alquileo C₁₋₅ lineales o ramificados eventualmente sustituidos;
- 25 un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido;
- (CHR³⁵)-(CH₂)_{bb}-(CH₂)_{cc}-C(=O)-R²⁴ con bb= 0 o 1 y cc= 0 o 1;
- (CHR³⁶)-(CH₂)_{dd}-(CH₂)_{ee}-C(=O)-O-R²⁵ con dd= 0 o 1 y ee= 0 o 1;
- 30 o -(CR³⁷R³⁸)-X_{ff}-(CHR³⁹)_{gg}-Y_{hh}-(CHR⁴⁰)_{jj}-Z_{kk}-R⁴¹ con ff= 0 o 1, gg= 0 o 1, hh= 0 o 1, jj= 0 o 1, kk= 0 o 1, en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂];
- R⁷ y R⁹ representan respectivamente, independientemente entre sí,
- un resto hidrógeno,
- un resto alifático C₁₋₂₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;
- 35 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido y/o que puede estar interrumpido con uno o dos grupos alquileo C₁₋₅ lineales o ramificados eventualmente sustituidos;
- un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido;
- 40 -(CHR³⁵)-(CH₂)_{bb}-(CH₂)-C(=O)-R²⁴ con bb= 0 o 1 y cc= 0 o 1;
- (CHR³⁶)-(CH₂)_{dd}-(CH₂)_{ee}-C(=O)-O-R²⁵ con dd= 0 o 1 y ee= 0 o 1;
- 45 o -(CR³⁷R³⁸)-X_{ff}-(CHR³⁹)_{gg}-Y_{hh}-(CHR⁴⁰)_{jj}-Z_{kk}-R⁴¹ con ff= 0 o 1, gg= 0 o 1, hh= 0 o 1, jj= 0 o 1, kk= 0 o 1, en el que X, Y y Z representan respectivamente, independientemente entre sí, O, S, NH, N(CH₃), N(C₂H₅) o N[CH(CH₃)₂]; y
- R¹⁰ a R²⁵ representan respectivamente, independientemente entre sí,
- un resto alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;

- un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido;
- 5 un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido,
- o $-(\text{CH}_2)_{\text{mm}}-\text{R}^{42}$ con mm igual a 1, 2 o 3;
- R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} representan respectivamente, independientemente entre sí,
- un resto hidrógeno;
- un resto alifático C_{1-10} lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido,
- 10 o un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido;
- R^{29} , R^{33} y R^{41} representan respectivamente, independientemente entre sí,
- un resto alifático C_{1-10} lineal o ramificado, saturado o insaturado, eventualmente sustituido;
- 15 un resto cicloalifático insaturado o saturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros eventualmente sustituido que puede estar puenteado con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos alquilo C_{1-5} lineal o ramificado eventualmente sustituido y/o que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituido;
- o un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado eventualmente sustituido; y
- 20 R^{34} y R^{42} representan respectivamente, independientemente entre sí,
- un resto arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros eventualmente sustituido;
- en los que
- los restos alifáticos C_{1-10} y restos alifáticos C_{1-20} anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂;
- 25 los restos cicloalifáticos y heterocicloalifáticos anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C_{1-5} , -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -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})₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C_{1-5} , -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo C_{1-5} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C_{1-5} , C(=O)-N(alquilo C_{1-5})₂, -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, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente
- 30 entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C_{1-5} , -O-alquilo C_{1-5} , -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;
- 35 y los restos cicloalifáticos anteriormente citados pueden eventualmente presentar respectivamente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros de anillo;
- 40 los restos heterocicloalifáticos anteriormente citados pueden eventualmente presentar respectivamente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros de anillo;
- los anillos de los sistemas de anillo mono- o policíclicos anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C_{1-5} , -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -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})₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C_{1-5} , -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo C_{1-5} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C_{1-5} , C(=O)-N(alquilo C_{1-5})₂, 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, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente
- 45 sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente
- 50

entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo,

y los anillos de los sistemas de anillo mono- y policíclicos anteriormente citados son respectivamente de 5, 6 o 7 miembros y pueden eventualmente presentar respectivamente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros de anillo que se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre;

y los restos arilo o heteroarilo anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, C(=O)-N-(alquilo C₁₋₅)₂, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₅, -S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -OCF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo,

los restos heteroarilo anteriormente citados pueden presentar eventualmente respectivamente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros de anillo; y

los grupos alquileo C₁₋₅ anteriormente citados pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -CN y NO₂; eventualmente en forma respectivamente de uno de sus estereoisómeros puros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente de enantiómeros y/o diastereómeros en una relación de mezcla discrecional, o respectivamente en forma de correspondientes sales o respectivamente en forma de correspondientes solvatos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque

R¹ representa un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, -(CH₂)-(CH₂)-(C(CH₃)₃), n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, -(CH₂)-(CH₂)-(C₂N₅)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₃), vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂;

un resto seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, azepanilo, diazepanilo, ditiolanilo, indanilo, indenilo, (1,4)-benzodioxanilo, (1,2,3,4)-tetrahidronaftilo, (1,2,3,4)-tetrahidroquinolinilo y (1,2,3,4)-tetrahidroquinazolinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -OC(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-OC₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)-CH₃, -NH-S(=O)-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NH-C₂H₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

un resto seleccionado del grupo compuesto por fenilo, naftilo, (1,3)-benzodioxolilo, (1,4)-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, triazolilo, 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 estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-OC₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-OC₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-

C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NHC₂H₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

un grupo -C(=S)-NR⁸R⁹; o

-(CHR²⁶)-R²⁹; (CHR²⁶)-(CHR²⁷)-R²⁹; -(CHR²⁶)-(CHR²⁷)-O-R²⁹; -(CHR²⁶)-(CHR²⁷)-(CHR²⁸)-R²⁹; -(CHR²⁶)-(CHR²⁷)-S-(CHR²⁸)-R²⁹; -(CHR²⁶)-(CHR²⁷)-(CHR²⁸)-N(CH₃)-R²⁹; o

en caso de que m sea diferente de 0 y/o n diferente de 1 y/o R⁵ diferente de H, adicionalmente puede representar un grupo -C(=O)-NR⁶R⁷.

3. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizados porque

R² representa un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, -(CH₂)-(CH₂)-(C(CH₃)₃), n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, -(CH₂)-(CH)(C₂H₅)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₃), vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂;

un resto seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo, ditiolanilo, indanilo, indenilo, (1,4)-benzodioxanilo, (1,2,3,4)-tetrahidronaftilo, (1,2,3,4)-tetrahidroquinolinilo y (1,2,3,4)-tetrahidroquinazolinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -OC(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-OC₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHCH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NH-C₂H₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

un resto seleccionado del grupo compuesto por fenilo, naftilo, (1,3)-benzodioxolilo, (1,4)-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-OC₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NHC₂H₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

o -(CHR³⁰)-R³³; -(CHR³⁰)-(CHR³¹)-R³³; -(CHR³⁰)-(CHR³¹)-O-R³³; -(CHR³⁰)-(CHR³¹)-(CHR³²)-R³³; -(CHR³⁰)-(CHR³¹)-S-(CHR³²)-R³³; -(CHR³⁰)-(CHR³¹)-(CHR³²)-N(CH₃)-R³³.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R^3 representa un resto hidrógeno.
5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R^2 y R^3 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos como miembro de anillo, un resto seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, (1,3,4,5)-tetrahidropirido[4,3-*b*]indolilo, (3,4)-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, (1,3,4,9)-tetrahidro-[*b*]-carbolinilo, imidazolidinilo, (1,3)-tiazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, diazepanilo y tiomorfolinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -OC(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-OC₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHCH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NH-C₂H₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.
6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R^4 representa un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, n-hexilo y n-heptilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂.
7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque R^5 representa un resto hidrógeno, un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, n-hexilo y n-heptilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂;
- un resto seleccionado del grupo compuesto por fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, triazolilo, 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 estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂ y -C(=O)-N(C₂H₅)₂;
- o -(CH₂)-R³⁴, -(CH₂)-(CH₂)-R³⁴ o -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-R³⁴.
8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque R^6 y R^8 representan independientemente entre sí respectivamente un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-heptadecilo, n-octadecilo, n-nonadecilo, n-eicosanilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂;
- un resto seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, adamantilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo, ditiolanilo, indanilo e indenilo, pudiendo

5 estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -OC(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-OC₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHCH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NH-C₂H₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

15 un resto seleccionado del grupo compuesto por fenilo, naftilo, (1,3)-benzodioxolilo, (1,4)-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, triazolilo, 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 estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-OC₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NHC₂H₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

- (CHR³⁵)-C(=O)-R²⁴ o -(CHR³⁵)-(CH₂)-C(=O)-R²⁴;

-(CHR³⁶)-C(=O)-O-R²⁵ o -(CHR³⁶)-(CH₂)-C(=O)-O-R²⁵;

35 o -(CR³⁷R³⁸)-R⁴¹, -(CR³⁷R³⁸)-(CHR³⁹)-R⁴¹, -(CR³⁷R³⁸)-(CHR³⁹)-O-R⁴¹, -(CR³⁷R³⁸)-(CHR³⁹)-(CHR⁴⁰)-R⁴¹, -(CR³⁷R³⁸)-(CHR³⁹)-(CHR⁴⁰)-O-R⁴¹, -(CR³⁷R³⁸)-(CHR³⁹)-(CHR⁴⁰)-(CH₃)-R⁴¹ o -(CR³⁷R³⁸)-(CHR³⁹)-(CHR⁴⁰)-N(C₂H₅)-R⁴¹.

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque

R⁷ y R⁹ representan respectivamente un resto hidrógeno.

40 10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque

R¹⁰ a R²⁵ representan independientemente entre sí respectivamente un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, -(CH₂)-(CH₂)-(C(CH₃)₃), n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, -(CH₂)-(CH)(C₂H₅)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₃), vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo;

un resto seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, adamantilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo, ditiolanilo, indanilo e indenilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NHCH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, piridinilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida respectivamente la parte cíclica de los restos piridinilo, -S(=O)₂-fenilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃ y -O-C₂H₅;

un resto seleccionado del grupo compuesto por fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[*b*]furanilo, benzo[*b*]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo,

- isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -O-CF₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, ciclohexilo, ciclopentilo, -O-fenilo, -O-bencilo y fenilo, o -(CH₂)-R⁴² o -(CH₂)-(CH₂)-R⁴².
11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁰, R³¹, R³², R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ representan independientemente entre sí respectivamente un resto hidrógeno;
- un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, -(CH₂)-(CH₂)-(C(CH₃)₃), n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, -(CH₂)-(CH)(C₂H₅)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₃), vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo;
- o un resto fenilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -O-CF₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-OC(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, ciclohexilo, ciclopentilo, -O-fenilo, -O-bencilo y fenilo.
12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizados porque R²⁹, R³³ y R⁴¹ representan independientemente entre sí respectivamente un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, -(CH₂)-(CH₂)-(C(CH₃)₃), n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, -(CH₂)-(CH)(C₂H₅)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₃), vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH y -NH₂;
- un resto seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, azepanilo, diazepanilo, ditiolanilo, indanilo, indenilo, (1,4)-benzodioxanilo, (1,2,3,4)-tetrahidronaftilo, (1,2,3,4)-tetrahidroquinolinilo y (1,2,3,4)-tetrahidroquinazolinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -OC(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-OC₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHCH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NH-C₂H₅, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos piridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridazinilo, -S(=O)₂-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -(CH₂)-benzo[*b*]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;
- un resto seleccionado del grupo compuesto por fenilo, naftilo, (1,3)-benzodioxolilo, (1,4)-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirroloilo, pirazolilo, piranilo, triazolilo, 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 estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-OC₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-fenilo, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -S(=O)₂-NH-CH₃, -S(=O)₂-NHC₂H₅,

ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, piridazinilo, $-(CH_2)$ -benzo[*b*]furanilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar respectivamente sustituida la parte cíclica de los restos 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 del grupo compuesto por 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.

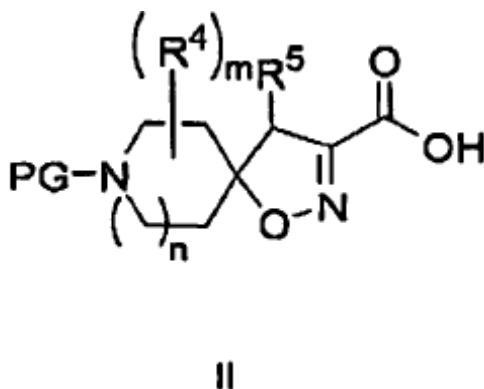
13. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque

R^{34} y R^{42} representan independientemente entre sí un resto seleccionado del grupo compuesto por fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[*b*]furanilo, benzo[*b*]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo, pudiendo estar eventualmente sustituido el resto respectivamente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por 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, $-S-CH_3$, $-SC_2H_5$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-O-C(=O)-CH_3$, $-O-C(=O)-C_2H_5$, $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-NHCH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$, $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$.

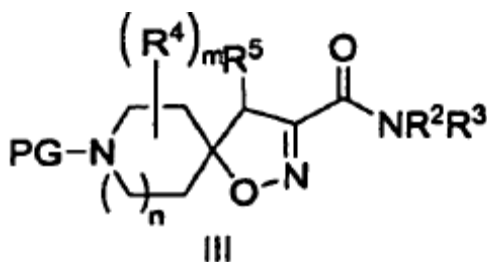
14. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizados porque m es igual a 0.

15. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizados porque los compuestos presentan en el ensayo de FLIPR a una concentración 10 μM una inhibición del flujo de entrada de iones Ca^{2+} en ganglios de raíces dorsales de ratas de al menos un 10%, preferiblemente de al menos un 30%, con especial preferencia de al menos un 50%, con muy especial preferencia de al menos un 70%, con más preferencia de al menos un 90%, en comparación con la inhibición máxima alcanzable del flujo de entrada de iones Ca^{2+} con capsaicina a una concentración 10 μM .

16. Procedimiento para la preparación de compuestos espiro sustituidos de fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general II

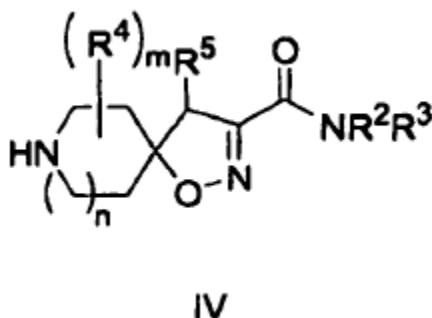


en la que R^4 , R^5 , m y n tienen el significado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15 y PG representa un grupo protector, preferiblemente un grupo benciloxicarbonilo o *terc*-butiloxicarbonilo, en un medio de reacción en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento eventualmente en presencia de al menos una base, con un compuesto de fórmula general HNR^2R^3 , en la que R^2 y R^3 tienen el significado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, hasta al menos un compuesto de fórmula general III



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, n y PG tienen el significado anteriormente dado, y eventualmente éste se purifica y/o aísla y

se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general III en un medio de reacción en presencia de al menos un ácido, preferiblemente en presencia de al menos un ácido inorgánico u orgánico seleccionado del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético y ácido trifluoroacético, o en presencia de hidrógeno y un catalizador, preferiblemente un catalizador basado en paladio o platino, hasta al menos un compuesto de fórmula general IV,



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado, y éste eventualmente se purifica y/o aísla, y

se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IV en un medio de reacción con al menos un isocianato de fórmula general $R^6-N=C=O$, en la que R^6 tiene el significado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, eventualmente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo compuesto por trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado y R^1 representa $-C(=O)-NR^6R^7$, en la que R^6 tiene el significado anteriormente dado y R^7 representa un resto hidrógeno, y éste eventualmente se purifica y/o aísla, o

se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IV en un medio de reacción con al menos un isotiocianato de fórmula general $S=C=N-R^8$, en la que R^8 tiene el significado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, eventualmente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo compuesto por trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente citado y R^1 representa $-C(=S)-N-R^8R^9$, en la que R^8 tiene el significado anteriormente dado y R^9 representa un resto hidrógeno, y éste eventualmente se purifica y/o aísla, y

se hace reaccionar eventualmente al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado y R^1 representa $-C(=O)-NR^6R^7$ o $-C(=S)-N-R^6R^9$, en la que R^7 y R^9 representan respectivamente un resto hidrógeno, en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, con especial preferencia en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada del grupo compuesto por hidruro de sodio, hidruro de potasio, *terc*-butanolato de potasio, *terc*-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con al menos un compuesto de fórmula general $LG-R^7$ o de fórmula general $LG-R^9$, en las que LG representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, con especial preferencia un átomo de cloro, y R^7 y R^9 tienen el significado anteriormente citado, con excepción de hidrógeno, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado, y éste eventualmente se purifica y/o se aísla, o

se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IV en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, con especial preferencia en presencia de hidruro de sodio y/o potasio, con al menos un compuesto de fórmula general $LG-R^1$, en la que R^1 tiene el significado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, con la excepción de $-C(=O)-NR^6R^7$ y $-C(=S)-NR^6R^9$, y LG representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, con especial preferencia un átomo de cloro, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^5 , m y n tienen el significado anteriormente dado, y éste eventualmente se purifica y/o se aísla o

se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IV en un medio de reacción en presencia de al menos un reductor, con al menos un compuesto de fórmula general $R^1-C(=O)-H$, en la que R^1 tiene el significado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, con la excepción de $-C(=O)-NR^6R^7$ y $-C(=S)-NR^6R^9$, hasta al menos un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^6 , m y n tienen el significado anteriormente citado, y éste eventualmente se purifica y/o se aísla.

17. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15 y eventualmente uno o varios coadyuvantes fisiológicamente aceptables.

18. Medicamento según la reivindicación 17 para la profilaxis y/o el tratamiento de dolor, preferiblemente de dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.

19. Medicamento según la reivindicación 17 para el tratamiento y/o la profilaxis de una o varias enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; dolor de articulaciones; migrañas; depresiones; neuropatías; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente deficiencias cognitivas, con especial preferencia trastornos de memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por asma e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (VHA); úlceras gástricas; síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones oculares; irritaciones cutáneas; enfermedades cutáneas neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferiblemente inflamaciones del intestino; diarrea; prurito; trastornos de la toma de alimentos, preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndrome de abstinencia en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferiblemente frente a opiáceos naturales o sintéticos; dependencia de drogas; abuso de drogas; síndrome de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; abuso de alcohol y síndrome de abstinencia en la dependencia del alcohol; para diuresis; para antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para el aumento de la vigilia, para el aumento de la libido; para la modulación de la actividad motora; para ansiolisis; para anestesia local y/o para la inhibición de efectos secundarios indeseados, preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por hipertermia, hipertensión y contracción de los bronquios, desencadenados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo (DA-5018).

20. Uso de al menos un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de dolor, preferiblemente de dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico y dolor neuropático.

21. Uso de al menos un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una o varias enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; dolor de articulaciones; migrañas; depresiones; neuropatías; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente deficiencias cognitivas, con especial preferencia trastornos de memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo compuesto por asma e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (VHA); úlceras gástricas; síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones oculares; irritaciones cutáneas; enfermedades cutáneas neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferiblemente inflamaciones del intestino; diarrea; prurito; afecciones de la toma de alimentos, preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndrome de abstinencia en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferiblemente frente a opiáceos naturales o sintéticos; dependencia de drogas; abuso de drogas; síndrome de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; abuso de alcohol y síndrome de abstinencia en la dependencia del alcohol; para diuresis; para antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para el aumento de la vigilia, para el aumento de la libido; para la modulación de la actividad motora; para ansiolisis; para anestesia local y/o para la inhibición de efectos secundarios indeseados, preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por hipertermia, hipertensión y contracción de los bronquios, desencadenados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferiblemente seleccionados del grupo compuesto por capsaicina, resiniferatoxina, olvanilo, arvanilo, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanilo y capsavanilo (DA-5018).