

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 135**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/52** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007 E 07724753 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2029536**

54 Título: **Compuestos bicíclicos de tetrahidropirrol**

30 Prioridad:

**28.04.2006 EP 06384008**

**07.12.2006 EP 06025366**

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

**09.12.2013**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
AVDA. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT 221  
08041 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**PERICAS-BRONDO, MIGUEL ANGEL;  
TORRENS-JOVER, ANTONIO;  
YENES-MINGUEZ, SUSANA;  
CUEVAS CORDOBÉS, FÉLIX y  
GARCIA GRANDA, CARMEN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 433 135 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 bicíclicos de tetrahidropirrol

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma ( $\sigma$ ) y más particularmente a algunos derivados bicíclicos de tetrahidropirrol, a los procedimientos de preparación de tales compuestos, a los medicamentos que los comprenden y a su uso en terapia y profilaxis, en particular para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

**Antecedentes de la invención**

10 La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral progresivo e irreversible sin causa ni cura conocidas. Los síntomas de la enfermedad incluyen pérdida de memoria, confusión, deterioro del juicio, cambios de personalidad, desorientación y pérdida de la capacidad para el lenguaje. Siempre mortal, la enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia irreversible.

15 Según la American Health Assistance Foundation (AHA), se cree que más de 4,5 millones de americanos padecen la enfermedad de Alzheimer y que para 2050, el número podría aumentar hasta 13,2 millones. En todos los países en los que ha aumentado la esperanza de vida, también lo ha hecho la incidencia de enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer se está volviendo trágicamente común. Se calcula que actualmente hay 18 millones de personas en todo el mundo con enfermedad de Alzheimer. Se prevé que esta cifra sea de casi el doble en 2025 con 34 millones de personas.

20 Considerando el hecho de que en la actualidad no existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad mortal, es imperativo encontrar nuevas soluciones para tratar la EA.

25 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden distinguirse mediante los isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. Los ligandos endógenos de sigma no se conocen, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio de sigma incluyen la modulación de la función del receptor del glutamato, la respuesta de los neurotransmisores, la neuroprotección, el comportamiento y el conocimiento (Quirion, R. y cols. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayor parte de los estudios han implicado que los sitios de unión de sigma (receptores) son elementos de plasmalema de la cascada de transducción de señales. Los fármacos de los que se ha notificado que son ligandos selectivos de sigma se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. y cols. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93: 8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC y en los sistemas inmunológico y endocrino ha sugerido la posibilidad de que pueda servir como nexo entre los tres sistemas.

Por tanto, los compuestos que se unen al receptor sigma y que son adecuados para modular estos receptores son útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor sigma.

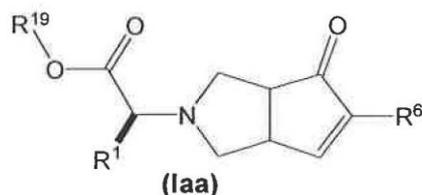
35 Recientemente se ha encontrado que el receptor sigma-1 puede estar implicado en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (Uchida y cols., Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13: 1062-1066).

Por tanto, era un objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos para su uso como principios activos en medicamentos. En particular, estos principios activos deberían ser adecuados para modular el receptor sigma, más particularmente el receptor sigma-1.

40 Dicho objetivo se logró al proporcionar compuestos bicíclicos sustituidos de tetrahidropirrolidina de fórmula (I) general facilitada más adelante, sus estereoisómeros, sales correspondientes de los mismos y solvatos correspondientes de los mismos.

45 Se han descrito ya en la técnica ciclopentanonas y ciclopentenonas. El documento WO 2004/13117 A1 (Chaterhouse Therapeutics Limited) revela ciclopentanonas y ciclopentenonas que difieren de los compuestos de tetrahidropirrolidina bicíclica sustituida de fórmula (I) general por su patrón de sustitución, especialmente la posición del grupo carbonilo. Se aplica una situación similar a los compuestos encontrados en las solicitudes de patente publicadas EP 731 802 A1 (documento WO 1995/15327; BASF Aktiengesellschaft) y EP 648 762 A2 (Eli Lilly and Company) que difiere de los compuestos de fórmula (I) entre otras cosas bien por la posición diferente de su doble enlace o bien por un grupo CO<sub>2</sub>-R adicional o por la carencia de un resto éster, respectivamente.

50 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de tetrahidropirrolina bicíclicos sustituidos de fórmula (Ia) general



en la que

R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado; o un grupo fenilo;

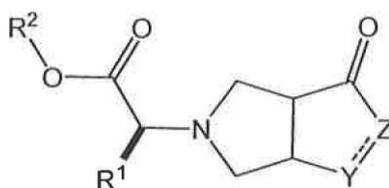
5 y

R' representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado; un grupo fenilo; un grupo bencilo; un grupo CH<sub>2</sub>-heterociclilo; y

R<sup>19</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal, saturado;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Un **[no reivindicado]** aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de tetrahydropirrolina bicíclicos sustituidos de fórmula (I) general



**(I)**

15

en la que

18 R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido; un grupo ciclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido mono- o policíclico; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido mono- o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillo al menos monosustituido mono- o policíclico; un grupo benzhidrilo opcionalmente al menos monosustituido;

en la que el enlace entre Y y Z puede estar insaturado (Y=Z) o saturado (Y-Z);

30 en caso de que Y y Z sean (Y=Z), Y representa CH y Z representa C-R<sup>6</sup>; C-CHR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>; un grupo C-(C=O)-R<sup>8</sup>; un grupo C-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-R<sup>9</sup>; un grupo C-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>; o un grupo C-(C=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>;

en caso de que Y y Z sean (Y-Z), Y representa CH<sub>2</sub>; C-R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; un grupo CH-(C=O)-R<sup>16</sup>; un grupo CH-(SO<sub>2</sub>)-R<sup>17</sup>; un grupo CH-(SO<sub>2</sub>)-NR<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>; o un grupo CH-(C=O)-NR<sup>18</sup>R<sup>18a</sup> y Z representa CH-R<sup>6</sup>; CH-CHR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>; un grupo CH-(C=O)-R<sup>8</sup>; un grupo CH-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-R<sup>9</sup>; un grupo CH-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>; o un grupo CH-(C=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>;

35 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado,



saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico al menos monosustituido; un grupo  $-(SO_2)-R^{15}$ ; o un grupo  $-NR^{14}R^{15}$ ;

5  $R^{18}$  y  $R^{18a}$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical alcoxilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo ciclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está  
10 opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico al menos monosustituido;

15  $R^{19}$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical alcoxilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo ciclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en  
20 el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillo  
25 mono- o policíclico al menos monosustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

30 En un aspecto preferido de la invención, se aplica la siguiente condición:

si  $R^{19}$  es metilo

e Y y Z son (Y=Z)

e Y representa CH,

Z no puede representar un grupo CH.

35 Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y engloba a aquellos derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Los expertos en la técnica producirían fácilmente tales derivados, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas,  
40 carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto activo dado y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen y cols. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

A menos que se establezca lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que solamente difieren en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos  
45 que tienen las presentes estructuras, salvo por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con  $^{13}C$  o  $^{14}C$  o nitrógeno enriquecido con  $^{15}N$ , están dentro del alcance de esta invención.

El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención por la que son  
50 ligandos particularmente selectivos para los receptores Sigma, lo que supone que el compuesto de fórmula (I), descrito en esta invención, puede utilizarse como modelo para probar otros compuestos como ligandos de sigma, por ejemplo, ligandos radiactivos que están sustituidos y también pueden utilizarse para modelar las acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.

El término "sal" se debe entender que significa cualquier forma del compuesto activo utilizado de acuerdo con la  
55 invención en la que adquiere una forma iónica o está cargado y se acopla con un ion contrario, un catión o un anión, o está en solución. También debe entenderse con este término los complejos del compuesto activo con otras moléculas

e iones, en particular complejos que se generan por medio de interacciones iónicas.

El término "sal fisiológicamente aceptable" significa en el contexto de esta invención cualquier sal que es tolerada fisiológicamente (la mayor parte del tiempo significa que no es tóxica, especialmente no causada por el contraíón) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento, especialmente si se utiliza en o se aplica a humanos y/o mamíferos.

5 Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y en el contexto de esta invención se entiende que significan sales de por lo menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención -habitualmente un ácido (desprotonado)- como un anión con al menos un catión preferiblemente inorgánico que se tolera fisiológicamente -especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y metales alcalinotérreos se prefieren particularmente y en especial aquellas con NH<sub>4</sub> pero en particular sales (mono)- o (di)-sódicas, (mono)- o (di)potásicas, de magnesio o de calcio.

10 Estas sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y en el contexto de esta invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención -habitualmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno- como el catión con al menos un anión que se toleran fisiológicamente -específicamente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Mediante esto se entiende en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que se toleran fisiológicamente -especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

20 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o ya sea como compuestos libres o como solvatos y se entiende que estas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación generalmente se conocen dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con esta invención, el término "solvato" se entiende que significa cualquier forma de compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto se ha unido a otra molécula (de manera más probable un solvente polar) por medio de unión no covalente que incluye especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

25 En general, el término "no ramificado" especialmente como se utiliza en relación con "radical alifático" y "radical alquilo" se entiende que también significa y es equivalente a "lineal" que significa una cadena no ramificada de átomos de C.

30 El término "condensado" según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillo está unido a otro anillo o sistema de anillo, por lo que los términos "anillado" o "fusionado" también los utilizan los expertos en la técnica para designar este tipo de unión.

35 El término "sistema de anillo" según la presente invención se refiere a sistemas de anillo que comprenden sistemas de anillo carbocíclicos aromáticos, saturados o insaturados que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituídos. Dichos sistemas de anillo pueden estar condensados a otros sistemas de anillo carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

"Opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo" se define como que no tiene heteroátomos como miembros del anillo, un heteroátomo como miembro del anillo o más de un heteroátomo como miembro del anillo.

40 "Opcionalmente al menos mono-sustituído" se define como sin radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical, por ejemplo Cl, F, etc., o un radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical, por ejemplo Cl, F, etc., o más de un radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical, por ejemplo Cl, F, etc. (polisustituído).

45 "Opcionalmente monosustituído o polisustituído" se define como sin radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical, por ejemplo Cl, F, etc., o un radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical, por ejemplo Cl, F, etc., o más de un radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical, por ejemplo Cl, F, etc. (polisustituído).

50 "Opcionalmente sustituido" se define como un radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical por ejemplo Cl, F, etc., o un radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical, por ejemplo Cl, F, etc., o más de un radical hidrógeno en el radical mencionado que está sustituido por otro radical, por ejemplo Cl, F, etc. (polisustituído).

Los grupos/radicales cicliilo, según se definen en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillo carbocíclico aromático, saturado o insaturado, que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que están opcionalmente al menos monosustituídos. Los grupos cicliilo comprenden preferiblemente sistemas de anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicliilo y/o espirilo.

Los grupos/radicales heterocíclico, según se definen en la presente invención, comprenden cualesquiera sistemas de anillo carbocíclicos aromáticos, saturados o insaturados que están opcionalmente al menos monosustituídos y que contienen al menos un heteroátomo como miembro del anillo. Heteroátomos preferidos para estos grupos heterocíclicos son N, S u O.

- 5 Los grupos/radicales alifáticos, tal como se denominan en la presente invención, están opcionalmente mono- o poli-sustituídos y pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, según se definen en la presente invención, incluyen radicales alqueno y alquino. Los grupos alifáticos saturados, según se definen en la presente invención, incluyen radicales alquilo. Los radicales alifáticos preferidos según la presente invención incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los sustituyentes preferidos para los radicales alifáticos, según la presente invención, son un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R" por lo que R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado.

Los radicales alquilo, tal como se denominan en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos.

- En estos radicales, alquilo C<sub>1-2</sub> representa alquilo C1 o C2, alquilo C<sub>1-3</sub> representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C<sub>1-4</sub> representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C<sub>1-5</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo C<sub>1-6</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C<sub>1-7</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C<sub>1-8</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C<sub>1-10</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C9, o C10 y alquilo C<sub>1-18</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo preferiblemente son metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH, etc.

El término (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> se debe entender como que significa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> se debe entender que significa -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> se debe entender que significa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.

- Los radicales cicloalquilo tal como se denominan en la presente invención, se entiende que significan hidrocarburos cíclicos saturados o insaturados (pero no aromáticos), que opcionalmente pueden estar no sustituidos, monosustituidos o polisustituidos. En estos radicales, por ejemplo cicloalquilo C<sub>3-4</sub> representa cicloalquilo C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> representa cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> o C<sub>5</sub>, etc. Con respecto a cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que opcionalmente al menos un átomo de carbono se puede sustituir por un heteroátomo, preferiblemente S, N, P u O. No obstante, los cicloalquilos monoinsaturados o poliinsaturados, preferiblemente monoinsaturados sin un heteroátomo en el anillo también en particular se encuentran dentro del término cicloalquilo en la medida en que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Además, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C<sub>4-5</sub> representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> representa cicloalquilo C4, C5 o C6; cicloalquilo C<sub>4-6</sub> representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C<sub>5-7</sub> representa C5, C6 o C7.

- Ejemplos para los radicales cicloalquilo incluyen preferiblemente, pero no se limitan a, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, acetilo, terc-butilo, adamantilo, pirrolina, pirrolidina, pirrolidinona, pirazolina, pirazolinona, oxopirazolinona, aziridina, acetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, oxatolano, oxazolidina, tiirano, tietano, tiolano, tiano, tiazolidina, piperidina, piperazina o morfolina.

- Los radicales cicloalquilo, según se definen en la presente invención, están opcionalmente mono- o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R" por el que R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado.

- Un radical arilo, tal como se denomina en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillo con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en solamente uno de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituído, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R" por lo que R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado. Ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo,

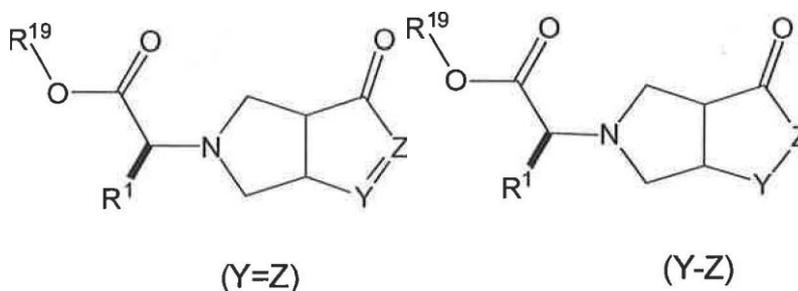
tetralinilo o indanilo o antracenilo, que pueden estar opcionalmente mono- o poli-sustituídos, si no se define lo contrario.

5 Un radical alquil-arilo, según se define en la presente invención, comprende una cadena de alquilo, lineal o ramificada, opcionalmente al menos monosustituída que está unida a un grupo arilo, según se definió anteriormente. Un radical alquil-arilo preferido es un grupo bencilo, en el que la cadena de alquilo está opcionalmente ramificada o sustituida. Los sustituyentes preferidos para los radicales alquil-arilo de acuerdo con la presente invención son F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y/o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

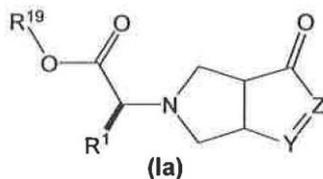
10 Un radical heteroarilo se entiende que significa sistemas de anillo heterocíclico que tienen al menos un anillo aromático y que pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que pueden estar opcionalmente mono- o polisustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado. Ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.

Un radical alquil-heteroarilo (o alquil-heterociclilo) según se define en la presente invención, comprende una cadena alquilo lineal o ramificada, opcionalmente al menos monosustituída que está unida a un grupo heteroarilo (heterociclilo), según se define en lo anterior.

20 Con respecto a los compuestos de fórmula (I) general de la presente invención, Y y Z pueden formar un enlace insaturado (Y=Z) o saturado (Y-Z) que se ilustra a continuación.



25 Una realización preferida **[no reivindicada]** de la presente invención son compuestos de fórmula (Ia) general



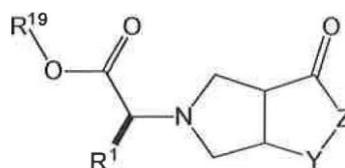
en la que

30 Y representa CH y Z representa C-R<sup>6</sup>; C-CHR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>; un grupo C-(C=O)-R<sup>8</sup>; un grupo C-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-R<sup>9</sup>; un grupo C-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>; o un grupo C-(C=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>;

y

R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10a</sup> y R<sup>19</sup> son según se definieron anteriormente.

Otra realización preferida [no reivindicada] de la presente invención son compuestos de formula (Ib) general,



(Ib)

5 en la que

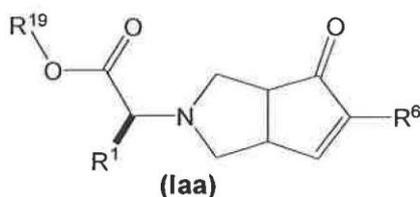
Y representa CH<sub>2</sub>; C-R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; un grupo CH-(C=O)-R<sup>16</sup>; un grupo CH-(SO<sub>2</sub>)-R<sup>17</sup>; un grupo CH-(SO<sub>2</sub>)-NR<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>; o un grupo CH-(C=O)-NR<sup>18</sup>R<sup>18a</sup> y Z representa CH-R<sup>6</sup>; CH-CHR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>; un grupo CH-(C=O)-R<sup>3</sup>; un grupo CH-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-R<sup>9</sup>; un grupo CH-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>; o un grupo CH-(C=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>;

y

10 R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>18a</sup> y R<sup>19</sup>, se definen como anteriormente.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos de formula (Ia) general, en la que

Z representa C-R<sup>6</sup>, conduciendo así a los compuestos que son de una estructura según la fórmula (Iaa) general



(Iaa)

15

con R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>19</sup> definiéndose como anteriormente.

Otra realización preferida de la presente invención son compuestos de formula (I), (Ia), (Ib) y (Iaa) generales, en las que

20 R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico al menos monosustituido;

30 preferiblemente R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido mono- o policíclico;

más preferiblemente R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

35 lo más preferiblemente R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido.

Otra realización preferida [no reivindicada] de la presente invención son compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Iaa) general, en las que

5 R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido mono- o policíclico; o un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar opcionalmente condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico al menos monosustituido;

10 preferiblemente R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo heterociclilo puede estar condensado con otro sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido monocíclico o policíclico;

15 más preferiblemente R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclo opcionalmente al menos monosustituido;

20 lo más preferiblemente R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado, opcionalmente al menos monosustituido un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo CH<sub>2</sub>-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido.

Otra realización preferida **[no reivindicada]** de la presente invención son compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Iaa) generales, en las que

30 R<sup>19</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical alcoxilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar condensado con otro sistema de anillo, mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

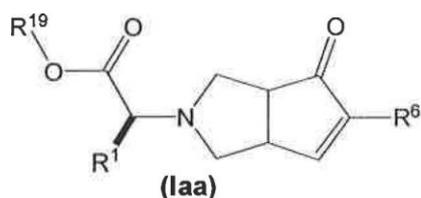
40 preferiblemente R<sup>19</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical alcoxilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

45 más preferiblemente R<sup>19</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical alcoxilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

lo más preferiblemente R<sup>19</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, saturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido.

Una realización altamente preferida de la presente invención son compuestos de fórmula (Iaa) general

50



en la que

5 **[no reivindicado]** R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar condensado con otro sistema de anillo, mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

15 **[no reivindicado]** preferiblemente R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

**[no reivindicado]** más preferiblemente R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

20 R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

25 **[no reivindicado]** R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo, mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar condensado con otro sistema de anillo, mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

35 **[no reivindicado]** preferiblemente R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo, monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo heterociclilo puede estar condensado con otro sistema de anillo, monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

40 **[no reivindicado]** más preferiblemente R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido;

45 R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo CH<sub>2</sub>-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido;

50 **[no reivindicado]** R<sup>19</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un radical alcoxilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo

5 opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo, mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo heterociclilo puede estar condensado con otro sistema de anillo, mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

10 **[no reivindicado]** preferiblemente R<sup>19</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un radical alcoxilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

**[no reivindicado]** más preferiblemente R<sup>19</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado; un radical alcoxilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

15 R<sup>19</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

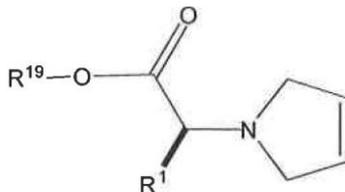
Los más preferidos son compuestos de fórmula (I) general tal como se ha descrito anteriormente, seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;
- 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;
- 25 2-((3aS,6aR)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-1(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;
- 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)- il)propanoato de (2S)-etilo;
- 2-((3aR,6aS)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de- (2S)-etilo;
- 2-((3aS,6aR)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;
- 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;
- 30 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;
- 2-((3aS,6aR)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;
- 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)- il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;
- 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;
- 2-(3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;
- 35 4-metil-2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-pentanoato de (2S)-metilo;
- 4-metil-2-((3aR,6aS)-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a- tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-pentanoato de (2S)-metilo;
- 4-metil-2-((3aS,6aR)-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a- tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-pentanoato de (2S)-metilo;
- 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo;
- 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo;
- 40 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a- tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo;
- 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;
- 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3 a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;
- 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3 a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;

- 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[e]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 5 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 2-((3aS,6aR)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 10 3-(1H-indol-3-il)-2-((3a,6a-cis)-6-oxo-5-fenil-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-metilo;  
 o  
 2-((3a,6a-cis)-5-butil-6-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de (2S)-metilo;  
 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato  
 o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros,  
 15 en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los  
 mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para obtener compuestos bicíclicos de  
 tetrahidropirrol sustituidos de fórmula (Ia)/(Iaa) general, caracterizados porque al menos un compuesto de pirrolina  
 sustituido de fórmula (II) general,

20



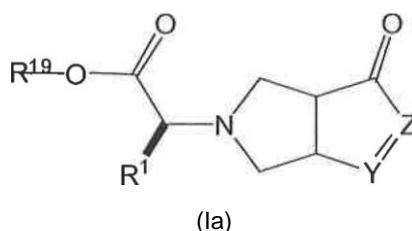
(II)

en la que R<sup>1</sup> tiene el significado dado anteriormente, se hace reaccionar en presencia de un catalizador tal como por  
 ejemplo, Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, un disolvente apolar tal como por ejemplo, DCE (dicloroetano) y un aditivo (base de Lewis) tal  
 como por ejemplo, DMSO, tioanisol, ciclohexilamina, preferiblemente DMSO a una temperatura de reflujo de entre 20  
 25 y 100°C, preferiblemente de entre 50 y 90°C, lo más preferiblemente de entre 80 y 90°C, con un compuesto de fórmula  
 (III) general,



30

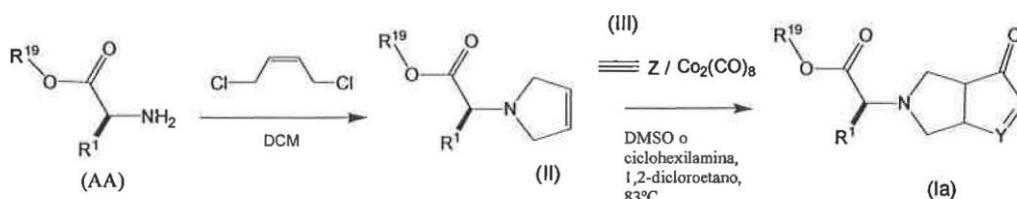
en la que Z representa un grupo CH-R<sup>6</sup>; un grupo CH-CHR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>; un grupo CH-(C=O)-R<sup>8</sup>; un grupo CH-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-R<sup>9</sup>; un  
 grupo CH-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>; o un grupo CH-(C=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>, para dar compuestos de fórmula (Ia) general,



5 en la que el enlace entre Y y Z es insaturado (Y=Z) en el que Y representa un grupo CH y Z tiene el significado según se definió anteriormente.

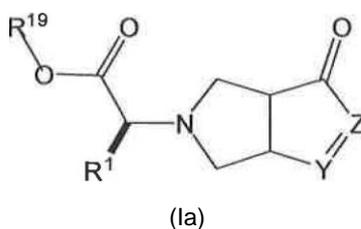
A continuación se facilita un esquema general para los compuestos de fórmula (Ia) general con Y y Z formando un enlace insaturado (Y=Z) en el esquema (I):

**ESQUEMA (I)**



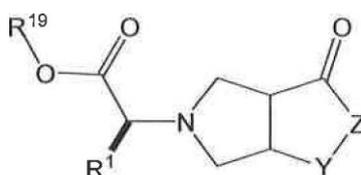
10 La síntesis de 3-pirrolinas 1-sustituidas de fórmula (II) general se lleva a cabo mediante el tratamiento de (etil o metil)ésteres de aminoácidos de fórmula (AA) general con (Z)-1,4-dicloro-2-buteno en un disolvente apolar tal como, por ejemplo, diclorometano (DCM) a una temperatura de entre 10° y 30° Celsius, preferiblemente a temperatura ambiente. Un tiempo de reacción que funciona muy bien para ambas etapas de la reacción mostrada anteriormente está entre 20 y 30 h, especialmente 24 h. Otra condición que se vuelve preferible es el uso de un exceso (por ejemplo 3,5 equivalentes) del éster de aminoácido (de acuerdo con la fórmula AA) preferiblemente en ausencia de cualquier base agregada. Ventajosamente, el material inicial que no ha reaccionado se puede recuperar y reciclar con facilidad y este procedimiento directo se lleva a cabo sin necesidad de desactivación de la basicidad de nitrógeno por un ácido de Lewis fuerte. Esto sería preferible cuando estén involucrados en la reacción sustratos susceptibles a racemización.

Los compuestos de fórmula (I) general con Y y Z formando un enlace saturado (Y-Z) se obtienen llevando a cabo una reacción de adición 1,4 con un compuesto de fórmula (Ia) general,



25 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado tal como se ha descrito anteriormente, Z representa un grupo CH-R<sup>6</sup>; un grupo CH-CHR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>; un grupo CH-(C=O)-R<sup>8</sup>; un grupo CH-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-R<sup>9</sup>; un grupo CH-CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>; o un grupo CH-(C=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>10a</sup> e Y representa un grupo CH, para dar un compuesto de fórmula (Ib) general,

30



(lb)

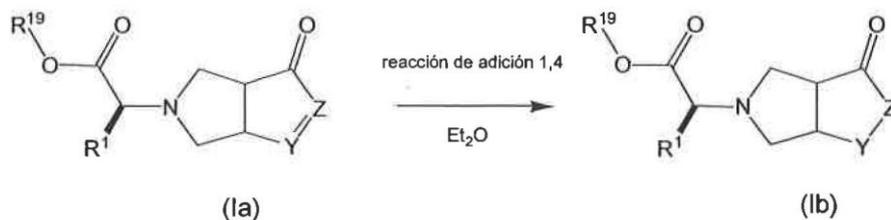
5 en la que  $R^1$  tiene el significado según se definió anteriormente, Y y Z, según se definió anteriormente, forman un enlace saturado (Y-Z), e Y representa un grupo  $CH_2$ ; un grupo  $C-R^{11}R^{12}$ ; un grupo  $CH-(C=O)-R^{16}$ ; un grupo  $CH-(SO_2)-R^{17}$ ; un grupo  $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$ ; o un grupo  $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$ .

La realización de dicha reacción de adición 1,4 es bien conocida por los expertos en la técnica y se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador tal como yoduro de cobre y un sustrato apolar tal como por ejemplo,  $Et_2O$ . Los reactivos en esta adición 1,4 pueden ser metálicos o no metálicos. Preferiblemente, los reactivos son metálicos.

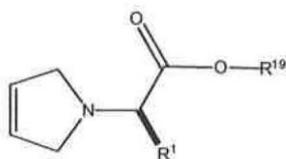
10 Ejemplos preferidos de reactivos metálicos son  $Y-Li$  y  $Y-Mg_x$ , en los que Y representa un grupo  $CH_2$ ; un grupo  $C-R^{11}R^{12}$ ; un grupo  $CH-(C=O)-R^{16}$ ; un grupo  $CH-(SO_2)-R^{17}$ ; un grupo  $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$ ; o un grupo  $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$ ; y x se refiere a la valencia de Mg, dependiendo del ligando Y.

A continuación se facilita un esquema general para los compuestos de fórmula (lb) general con Y y Z formando un enlace saturado (Y-Z) en el esquema (II):

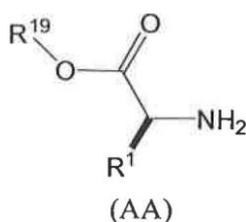
15

**ESQUEMA (II)****Síntesis de los productos intermedios/compuestos de fórmula II:**

20 Tal como se describió en el Esquema I anterior, el producto intermedio/compuesto (una 3-pirrolina 1-sustituida) de fórmula (II) general



25 se sintetiza mediante el tratamiento de un éster (etílico o metílico) de aminoácido de fórmula (AA) con  $R^1$  y  $R^{19}$  general como se ha definido en lo que antecede



5 con (Z)-1,4-dicloro-2-buteno en un disolvente apolar tal como, por ejemplo, diclorometano (DCM) a una temperatura de entre 10° y 30° Celsius, preferiblemente a temperatura ambiente. Preferiblemente en presencia o ausencia de una base orgánica o inorgánica adicional. Un tiempo de reacción que funciona muy bien tiene entre 20 y 30 h, especialmente 24 h. Otra condición que se vuelve preferible es el uso de un exceso (por ejemplo 3,5 equivalentes) del éster de aminoácido (de acuerdo con la fórmula AA) preferiblemente en ausencia de cualquier base agregada. Ventajosamente, el material inicial que no ha reaccionado se puede recuperar y reciclar con facilidad y este procedimiento directo se lleva a cabo sin necesidad de desactivación de basicidad de nitrógeno por ácido de Lewis fuertes. Esto sería preferible cuando están involucrados en la reacción sustratos susceptibles a racemización.

10 Durante los procedimientos descritos anteriormente puede ser necesaria y/o deseable la protección de los reactivos o grupos sensibles. La introducción de grupos protectores convencionales, así como su eliminación, puede realizarse mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

15 Si los propios compuestos de fórmula (I) general se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución.

20 Los solvatos, preferiblemente los hidratos, de los compuestos de fórmula (I) general, de los estereoisómeros correspondientes, o de las sales correspondientes de los mismos también pueden obtenerse mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica.

25 La purificación y el aislamiento de los compuestos de la invención de fórmula (I) general, de un estereoisómero, o sal, o solvato correspondiente, o cualquier producto intermedio de los mismos puede llevarse a cabo, si se requiere, mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o recristalización.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) general y facilitados más adelante, los estereoisómeros de los mismos, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes tienen alta afinidad por los receptores sigma, es decir, son ligandos selectivos para el receptor sigma y actúan como moduladores, por ejemplo, antagonistas, agonistas inversos o agonistas, sobre estos receptores.

30 Los compuestos de fórmula (I) general facilitados más adelante, sus estereoisómeros, las sales correspondientes de los mismos y los solvatos correspondientes son toxicológicamente aceptables y por tanto son adecuados como principios activos farmacéuticos para la preparación de medicamentos.

35 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyéndose tal forma en la composición farmacéutica. En el caso de las sales y los solvatos, los restos de disolventes y los restos iónicos adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar formas polimórficas diferentes; se pretende que la invención englobe la totalidad de tales formas.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula (I)/(Iaa) general, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos; o un profármaco [no reivindicado] de los mismos.

45 En una realización alternativa de la presente invención, el medicamento comprende al menos un compuesto de fórmula (I) general, estando dicho compuesto opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un medicamento que comprende al menos una combinación de los compuestos según la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización según la invención el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En una realización según la invención el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en

- 5 Dicho medicamento también puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos de fórmula (I) general facilitada anteriormente, estereoisómeros de los mismos, sales fisiológicamente aceptables de los mismos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

10 Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) general facilitada anteriormente como principios activos adecuados, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores sigma, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 El medicamento según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para su aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos y puede producirse mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

20 El medicamento de la presente invención puede administrarse, por ejemplo, parenteralmente en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. En tales composiciones inyectables pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones. Estos medicamentos pueden inyectarse, por ejemplo, intramuscularmente, intraperitonealmente o intravenosamente.

25 Las composiciones orales sólidas (que se prefieren igual que las líquidas) pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de mezclado, carga o preparación de comprimidos. Pueden utilizarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el principio activo por todas estas composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos pueden prepararse mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse opcionalmente según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

30 Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos habituales, tales como los descritos o mencionados en las Farmacopeas Española y de los Estados Unidos y en textos de referencia similares.

35 Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones administrables oralmente que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener componentes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, pastillas, disoluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, formas en polvo seco adecuadas para su reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o sostenida.

40 Las formas líquidas orales para la administración también pueden contener ciertos aditivos tales como agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para la administración oral, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente en, por ejemplo, cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o mediante un supositorio.

45 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las especies respectivas o en otros factores, tales como la edad, el sexo, el peso o el grado de enfermedad, etcétera. La dosis diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo desde 1 hasta 2000, preferiblemente 1 a 1500, más preferiblemente 1 a 1000 miligramos de principio activo a administrarse durante una o varias ingestas por día.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto al menos un compuesto de fórmula (I) general tal como se ha descrito anteriormente y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar al sujeto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) general en la fabricación de un medicamento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I)/(Iaa) general en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado mediado por el receptor sigma.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso mencionado anteriormente de un compuesto de fórmula (I)/(Iaa) general en el que la enfermedad o afección mediada por el receptor sigma es la enfermedad de Alzheimer.

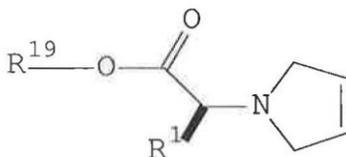
- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso mencionado anteriormente de un compuesto de fórmula (I)/(Iaa) general en el que la enfermedad o afección mediada por el receptor sigma es diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la atención, trastornos del conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmientilizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, 10 estrés, cáncer o estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad, psicosis o esquizofrenia; inflamación, o enfermedades autoinmunitarias.

- Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso mencionado anteriormente de un compuesto de fórmula (I)/(Iaa) general en el que la enfermedad o afección mediada por el receptor sigma es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, 15 hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos lipoproteicos, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.

- Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso mencionado anteriormente de un compuesto de fórmula (I)/(Iaa) general en el que la enfermedad o estado mediado por el receptor sigma es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en dolor, preferiblemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. 20

Otro aspecto **[no reivindicado]** de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) general como herramienta farmacológica.

En un aspecto separado **[no reivindicado]**, la invención también abarca los intermedios/el compuesto de la fórmula general (II) 25



, en la que

- 30  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático al menos monosustituido saturado o insaturado, no ramificado o ramificado; un grupo ciclilo que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que se puede condensar con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que ya sea el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo 35 opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo benzhidrilo, opcionalmente al menos monosustituido.

- 40  $R^{19}$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; un radical alcoxi opcionalmente al menos monosustituido, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado; un grupo ciclilo que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que se puede condensar con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no 45 ramificado en el que el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo opcionalmente están al menos monosustituidos; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, en el que el grupo arilo se puede condensar con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillo,

monocíclico o policíclico al menos monosustituido; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

- 5 Como se ha dicho estos compuestos son intermedios útiles para la síntesis de compuestos farmacológicos interesantes.

En una realización [no reivindicada] preferida el compuesto de fórmula II se caracteriza porque

10  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que se puede condensar con un sistema de anillo monocíclico o policíclico  
15 opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo heterociclilo se puede condensar con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

preferiblemente  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, en el que el grupo heterociclilo puede estar condensado con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido;

20 más preferiblemente  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido;

30 más preferiblemente  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo  $CH_2$ -heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido;

y/o

35  $R^{19}$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un radical alcoxi opcionalmente al menos monosustituido, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, en el que el grupo arilo puede estar condensado con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico  
40 opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo heterociclilo puede estar condensado con otro sistema de anillo monocíclico o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido; preferiblemente,  $R^{19}$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o  
45 insaturado; un radical alcoxi opcionalmente al menos monosustituido, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

50 más preferiblemente,  $R^{19}$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado; un radical alcoxi opcionalmente al menos monosustituido, no ramificado o ramificado; saturado o insaturado, un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

lo más preferiblemente,  $R^{19}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido;

55 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización preferida **[no reivindicada]** el compuesto de fórmula II se selecciona del grupo que consiste en:

éster etílico del ácido 2-(2,5-dihidropirrol-1-il)propiónico,

éster etílico del ácido 2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-metilbutírico,

éster metílico del ácido 2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-4-metil-pentanoico,

5 éster metílico del ácido 2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-3-fenil-propiónico,

éster metílico del ácido (2,5-dihidropirrol-1-il)fenil-acético,

éster metílico del ácido 2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-3-(1H-indol-3-il)-propiónico,

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo. Los compuestos de acuerdo con la fórmula II también son de interés fisiológico, parecen tener afinidad por el receptor sigma y/o tener una actividad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 Otro aspecto **[no reivindicado]** preferido de la invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general (II), de acuerdo con la invención, estando dicho compuesto opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo; o un precursor del mismo.

Otro aspecto **[no reivindicado]** preferido de la invención es el uso de un compuesto de fórmula general (II) de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento.

20 Otro aspecto **[no reivindicado]** preferido de la invención es el uso de un compuesto de fórmula general (II) de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición mediada por receptor sigma.

25 En otra realización preferida **[no reivindicada]** de la invención el uso del compuesto de fórmula general (II) de acuerdo con la invención se caracteriza porque la enfermedad o afección mediada por receptor sigma es enfermedad de Alzheimer.

30 En otra realización preferida **[no reivindicada]** de la invención el uso del compuesto de la fórmula general (II) de acuerdo con la invención se caracteriza porque la enfermedad o afección mediada por el receptor sigma se selecciona de diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias en el aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a medicamentos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer o afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad, psicosis o esquizofrenia; inflamación, o enfermedades autoinmunes; o es concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos lipoproteicos, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia. o es dolor, preferiblemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que involucran alodinia y/o hiperalgesia.

35

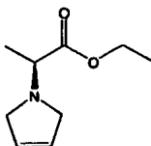
La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

### Ejemplos

40 **Procedimiento general para la síntesis de intermedios:** una mezcla de cis-1,4-dicloro-2-buteno (1 eq.) y 3-aminoéster 1a-f (3,5 eq.) en diclorometano se agitó a t.a., durante 24 horas. Se agregó diclorometano y se filtró el precipitado. El filtrado se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida.

### 2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-etilo

45

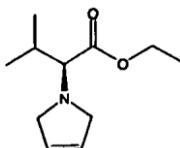


5 A partir de éster etílico de L-alanina (383 mg, 3,2 mmoles), diclorometano (0,1 ml) y cis-1,4-dicloro-2-buteno (140 mg, 1,0 mmoles). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano puro a hexano:acetato de etilo (1:2) proporcionó el producto (96 mg, 52%) como aceite amarillo.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5,76 (s, 2H), 4,17 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,46 (c, J = 7 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 173,86, 127,13, 60,35, 60,28, 56,55, 17,22, 14,26. **EM (EI+)** m/z: 170,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### 3-metil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)butanoato de (S)-etilo

10

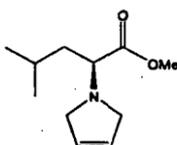


15 A partir de éster etílico de L-valina (1,0 g, 6,9 mmoles), diclorometano (1 ml) y cis-1,4-dicloro-2-buteno (250 mg, 2,0 mmoles). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano puro a hexano:acetato de etilo (1:2) proporcionó el producto (205 mg, 52%) como aceite amarillo.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5,75 (s, 2H), 4,10 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,98 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 7 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172,67, 127,08, 70,82, 59,70, 55,79, 29,16, 19,94, 19,07, 14,45. **EM (EI+)** m/z: 198 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### 4-metil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)pentanoato de (S)-metilo.

20

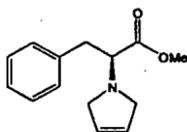


25 A partir de éster metílico de L-leucina (520 mg, 3,56 mmoles), diclorometano (1 ml) y cis-1,4-dicloro-2-buteno (135 mg, 1,08 mmoles). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano:acetato de etilo (3:1 a 1:1) proporcionó el producto (180 mg, 84%) como aceite amarillo.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5,73 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 0,90 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 174,25, 127,15, 62,11, 56,07, 51,24, 40,37, 24,84, 22,77. **HREM (ES+)** 198,1501, calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}^+$ : 198,1494.

### 3-fenil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-metilo

30

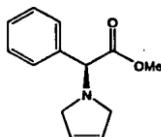


5 A partir de éster metílico de L-fenilalanina (365 mg, 2,04 mmoles), diclorometano (4 ml) y cis-1,4-dicloro-2-buteno (71 mg, 0,58 mmoles). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (2:1) proporcionó el producto (83 mg, 62%) como aceite incoloro.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,30-7,17 (m, 5H), 5,76 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,67 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,95 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172,93, 138,12, 129,27, 128,41, 127,27, 126,56, 66,63, 56,36, 51,22, 37,67. **EM (EI+)** m/z: 232,1 (M+H)+.

### 2-fenil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)acetato de (S)-metilo

10

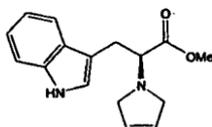


15 A partir del éster metílico de L-fenilglicina (808 mg, 4,89 mmoles), diclorometano (0,1 ml) y cis-1,4-dicloro-2-buteno (170 mg, 1,39 mmoles). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice. gradiente de hexano puro a hexano:acetato de etilo (1:2) proporcionó el producto (197 mg, 65%) como aceite incoloro.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,52 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 172,23 137,31, 128,65, 128,52, 128,33, 127,20, 72,56, 58,09, 52,09. **EM (EI+)** m/z: 218,1 (M+H<sup>+</sup>).

### 3-(1H-indol-3-il)-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-metilo

20



25 A partir de éster metílico de L-triptofano (432 mg, 1.98 mmoles), diclorometano (1 ml) y cis-1,4-dicloro-2-buteno (77 mg, 0.62 mmoles). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1) proporcionó el producto (123 mg, 73%) como aceite amarillo.

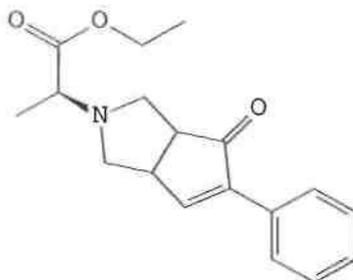
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,35 (s amplio, 1H), 7,62 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,35-3,16 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 173,29, 136,08, 127,31, 127,12, 122,64, 121,76, 119,15, 118,44, 111,41, 111,16, 65,93, 56,41, 51,29, 27,20. **HREM (ES+)** 271,1439, calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}^+$ : 271,1447.

30 **Procedimiento general para la síntesis de aductos de Pauson-Khand:** una mezcla de alquino (1,2 eq.) y  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1,3 eq.) en 1,2-dicloroetano se agitó a t.a. durante 2 horas. Se agregó una solución de pirrolina (1 eq.) en 1,2-dicloroetano y el aditivo (sulfóxido de dimetilo o ciclohexilamina, 3,5 equivalentes) y la mezcla se calentó a 83°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano. El

filtrado se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida.

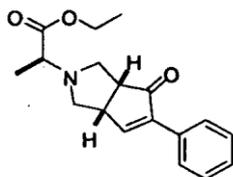
Se sintetizaron los siguientes ejemplos de acuerdo con los Esquemas generales y las descripciones proporcionadas anteriormente y se determinaron sus estructuras por RMN de  $^1\text{H}$  y EM.

5 **Ejemplos 11 y 12: 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo (3ap).**



10 A partir de fenilacetileno (61 mg, 0,58 mmoles),  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  (200 mg, 0,58 mmoles), 2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-etilo (90 mg, 0,53 mmoles), sulfóxido de dimetilo (145 mg, 1,86 mmoles) y 1,2-dicloroetano (3 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano puro a hexano:acetato de etilo (1:2), proporcionó el producto (30 mg, 18%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (90:10), 4,3 ml/minuto.

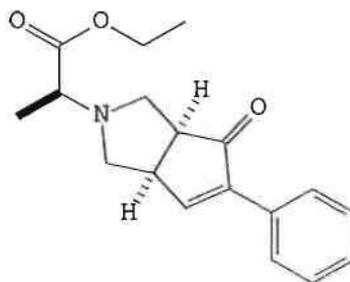
15 **Ejemplo 11: 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo.**



20 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,72 (m, 2H), 7,68 (d,  $J = 3\text{Hz}$ , 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 4,14 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,38 (m, 1H), 3,27 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 3,17 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (c,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 1,27 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1,26 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (90:10), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 9,2 minutos **HREM (ES+)** 300,1600, calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 300,1600.  $[\alpha]_D^{20} +3,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Ejemplo 12: 2-((3aS,6aR)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo.**

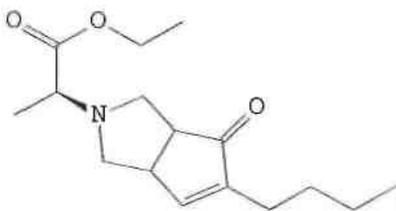
25



5 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,73 (m, 2H), 7,69 (d,  $J = 3\text{Hz}$ , 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 4,15 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,39 (m, 1H), 3,29 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 3,18 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 1,27 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1,26 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (90:10), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 11,5 min. **HREM (ES+)** 300,1605, calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 300,1600.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -23,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

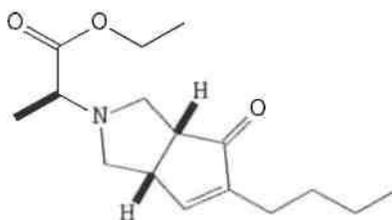
**Ejemplos 13 y 14: 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il) propanoato de (2S)-etilo.**



10

15 A partir de 1-hexino (46 mg, 0,54 mmoles),  $\text{CO}_2\text{CO}_8$  (203 mg, 0,59 mmoles), 2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-etilo (56 mg, 0,33 mmoles) sulfóxido de dimetilo (126 mg, 1,62 mmoles) y 1,2-dicloroetano (3 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano puro a hexano:acetato de etilo (3:1) proporcionó el producto (43 mg, 46%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-hexano: 2-propanol (99,5:0,5), 5 ml/minuto.

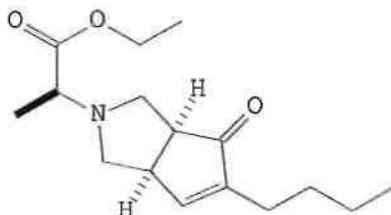
**Ejemplo 13: 2-((3aR,6aS)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-propanoato de (2S)-etilo.**



20

25 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,12 (m, 1H), 4,14 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,26 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,06 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 2,76 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,26 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1,25 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 0,89 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99,5:0,5), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 14,46 min. **HREM (ES+)** 280,1906, calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 280,1913.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +70,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

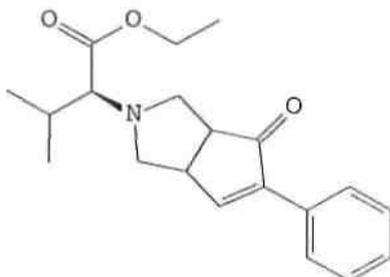
**Ejemplo 14:** 2-((3aS,6aR)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il) propanoato de (2S)-etilo.



5

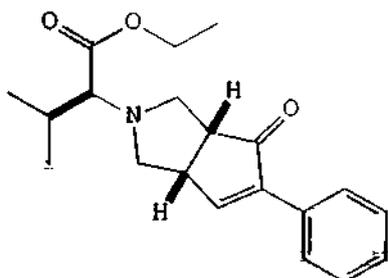
**RMN de  $^1\text{H}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,13 (m, 1H), 4,14 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,26 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,27 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1,25 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 0,89 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99,5:0,5), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 15,80 min. **HREM (ES+)** 280,1906, calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 280,1913.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -83,6^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

10 **Ejemplos 15 y 16:** 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo.



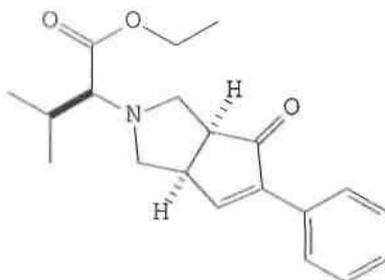
15 A partir de fenilacetileno (57 mg, 0,55 mmoles),  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  (191 mg, 0,55 mmoles), 3-metil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)butanoato de (S)-etilo (100 mg, 0,50 mmoles), sulfóxido de dimetilo (138 mg, 1,77 mmoles) y 1,2-dicloroetano (2,5 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano puro a hexano:acetato de etilo (1:2) proporciona el producto (32 mg, 20%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (97:3), 5 ml/minuto.

20 **Ejemplo 15:** 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo.



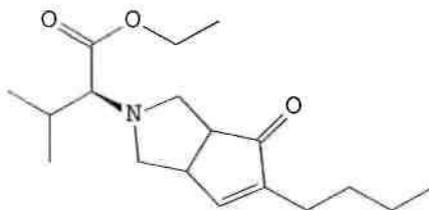
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,65 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 3H), 4,17 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,15 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 2,90-2,82 (m, 3H), 2,76-2,64 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,28 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 0,82 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H), 0,78 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (97:3), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 10,6 min. **HREM (ES+)** 328,1926, calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 328,1913.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -0,4^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

- 5 **Ejemplo 16: 2-((3aS,6aR)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo.**



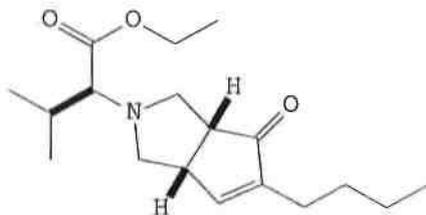
- 10 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,66 (m, 3H), 7,41-7,30 (m, 3H), 4,17 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,31 (m, 1H), 3,21 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 2,90-2,73 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,28 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 0,83 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H), 0,80 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (97:3), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 14,0 min. **HREM (ES+)** 328,1923, calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 328,1913.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -28,3^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

- 15 **Ejemplos 17 y 18: 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo.**



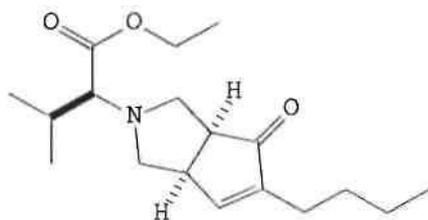
- 20 A partir de 1-hexino (43 mg, 0,50 mmoles),  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  (191 mg, 0,55 mmoles), 3-metil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)butanoato de (S)-etilo (100 mg, 0,50 mmoles), sulfóxido de dimetilo (138 mg, 1,77 mmoles) y 1,2-dicloroetano. Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano puro a hexano: acetato de etilo (1:2) proporcionó el producto (45 mg, 27%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99,5:0,5), 5 ml/minuto.

- 25 **Ejemplo 17: 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo.**



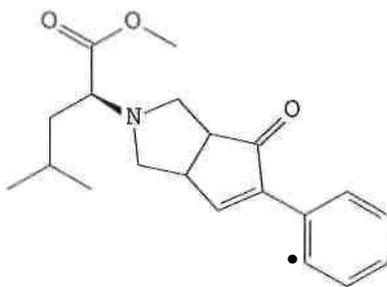
5 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,12 (m, 1H), 4,16 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,27 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 0,88 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 0,82 (m, 6H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99,5:0,5), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 9,4 min. **HREM (ES+)** 308,2228, calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3+\text{H}^+$ : 308,2226.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +54,4^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Ejemplo 18: 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo.**



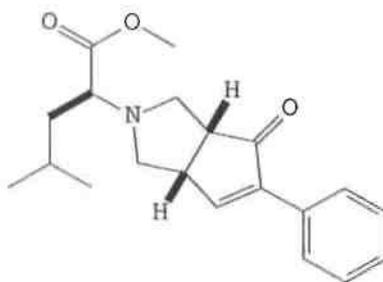
10 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,13 (m, 1H), 4,15 (c,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3,17 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,27 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 0,88 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 0,82 (m, 6H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm n-Hexano:2-propanol (99,5:0,5), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 10,2 min. **HREM (ES+)** 308,2228, calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3+\text{H}^+$ : 308,2226.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -125,4^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

15 **Ejemplos 19 y 20: 4-metil-2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pentanoato de (2S)-metilo.**



20 A partir de fenilacetileno (41 mg, 0,39 mmoles),  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  (147 mg, 0,43 mmoles), 4-(metil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)pentanoato de (S)-metilo (71 mg, 0,36 mmoles), sulfóxido de dimetilo (98 mg, 1,26 mmoles) y 1,2-dicloroetano (2,5 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, diclorometano, proporcionó **3c-1** (42 mg, 35%) como sólido amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-hexano: 2-propanol (97:3), 5 ml/minuto.

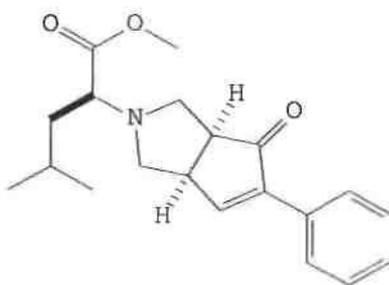
25 **Ejemplo 19: 4-metil-2-((3aR,6aS)-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pentanoato de (2S)-metilo.**



5 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,67 (m, 2H), 7,65 (d,  $J = 3\text{Hz}$ , 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,16 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 2,89 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 3H), 0,85 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H) 0,80 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-Hexano:2-propanol (99:1), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 11,7 min. **HREM (ES+)** 328,1923, calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3+\text{H}^+$ : 328,1913.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +46,1^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

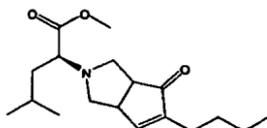
**Ejemplo 20: 4-metil-2-((3aS,6aR)-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pentanoato de (2S)-metilo.**

10



15 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,70-7,65 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,18 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 2,92 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 3H), 0,86 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H), 0,80 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H). HPLC Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99:1), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 15,8 min. **HREM (ES+)** 328,1922, calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3+\text{H}^+$ : 328,1913.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -79,2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

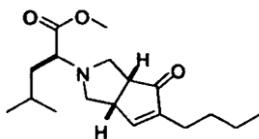
**Ejemplos 21 y 22: 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo.**



20

25 A partir de 1-hexino (44 mg, 0,53 mmoles),  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  (194 mg, 0,56 mmoles), 4-metil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)pentanoato de (S)-metilo (70 mg, 0,35 mmoles), sulfóxido de dimetilo (97 mg, 1,25 mmoles) y 1,2-dicloroetano (2,5 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, diclorometano, proporciona el producto (37 mg, 34%) como un aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel AS 1 cm de diam. x 25 cm. n-Hexano:2-propanol (99:1), 5 ml/minuto.

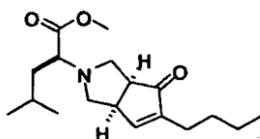
**Ejemplo 21: 2-((3aR,6aS)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo.**



5 **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,31 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,02 (d, J = 7Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,69 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,47 (m, 5H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7Hz, 3H), 0,87 (d, J = 7Hz, 3H), 0,82 (d, J = 7Hz, 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99:1), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 6,50 min. **HREM (ES+)** 308,2219, calculada para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>: 308,2226. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -140,6° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**Ejemplo 22: 2-((3aS,6aR)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo.**

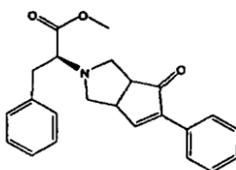
10



15 **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,30 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (d, J = 7Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,71 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,47 (m, 5H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7Hz, 3H), 0,87 (d, J = 7Hz, 3H), 0,82 (d, J = 7Hz, 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99:1), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 7,50 min. **HREM (ES+)** 308,2227, calculada para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>: 308,2226. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +78,7° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**Ejemplos 23 y 24: 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo.**

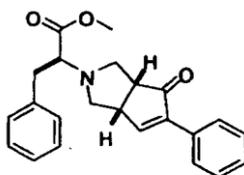
20



25 A partir de fenilacetileno (41 mg, 0,39 mmoles), Co<sub>2</sub>CO<sub>8</sub> (147 mg, 0,43 mmoles), 3-fenil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-metilo (83 mg, 0,36 mmoles), sulfóxido de dimetilo (98 mg, 1,26 mmoles) y 1,2-dicloroetano (2,5 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de diclorometano puro a diclorometano:metanol (1%) proporcionó el producto (60 mg, 46%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-Hexano:2-propanol (85:15), 5 ml/minuto.

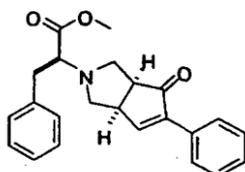
**Ejemplo 23: 2-((3aR,6aS)-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo**

30



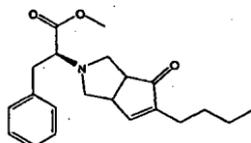
5 **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,90 (d, J = 3Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,16 (m, 4H), 3,64 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,06 (m, 3H), 2,99 (m, 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-Hexano:2-propanol (85:15), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 11,4 min. **HREM (ES+)** 362,1761, calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>: 362,1756. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +11,4° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**Ejemplo 24: 2-((3aR,6aS)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo**



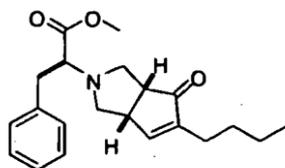
10 **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,86 (d, J = 3Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,13 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,88 (m, 2H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-Hexano:2-propanol (85:15), 0,5 ml/minuto, 254 nm. **HREM (ES+)** 362,1764, calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>: 362,1756. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -69,7° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

15 **Ejemplo 25 y 26: 2-((5-butil-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo**



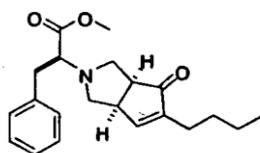
20 Se obtiene a partir de 1-hexino (37 mg, 0,44 mmoles), Co<sub>2</sub>CO<sub>8</sub> (162 mg, 0,48 mmoles), 3-fenil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-metilo (100 mg, 0,43 mmoles), sulfóxido de dimetilo (119 mg, 1,5 mmoles) y 1,2-dicloroetano (2,5 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano puro a hexano:acetato de etilo (1:1) proporcionó el producto (70 mg, 47%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99:1), 5 ml/minuto.

25 **Ejemplo 25: 2-((3aR,6aS)-5-butil-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo**



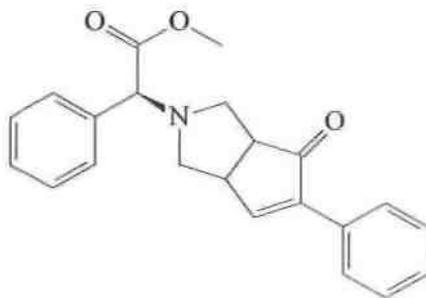
5 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,28 (m, 1H), 7,25-7,410 (m, 5H), 3,57 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,11 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 2,95 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99:1), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 12,7 min. **HREM (ES+)** 342,2072, calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 342,2069.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +92,1^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Ejemplo 26:** 2-((3aS,6aR)-(5-butyl-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo.



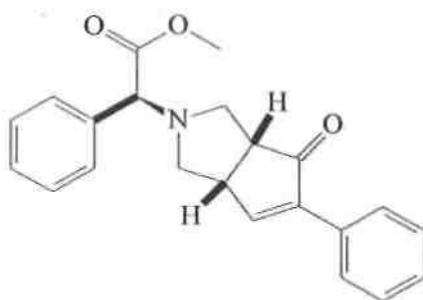
10 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,28 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 5H), 3,65 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (99:1), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 15,0. **HREM (ES+)** 342,2074, calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 342,2069.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -56,2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Ejemplos 3 y 4:** 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo.



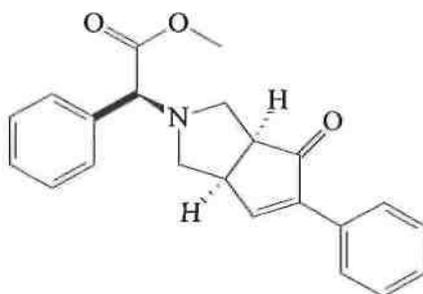
20 A partir de fenilacetileno (40 mg, 0,38 mmoles),  $\text{CO}_2\text{CO}_8$  (143 mg, 0,42 mmoles), 2-fenil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)acetato de (S)-metilo (70 mg, 0,32 mmoles), sulfóxido de dimetilo (88 mg, 1,12 mmoles) y 1,2-dicloroetano (2,5 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (2:1) proporcionó el producto (39 mg, 35%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (88:15), 5 ml/minuto.

25 **Ejemplo 3:** 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo



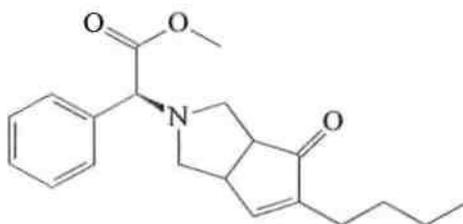
5 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,73 (m 2H), 7,69 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 8H), 4,01 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,49 (m, 1H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (85:15), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 11,4 min. **HREM (ES+)** 384,1606, calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 348,1600.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +51,6$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**Ejemplo 4: 2-((3aS,6aR)-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-2-fenilacetato de (2S)-metilo**



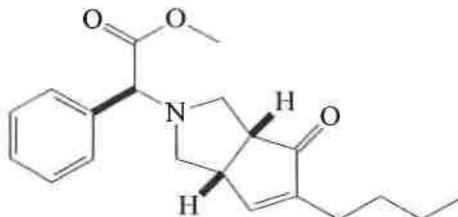
10 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,72 (m 2H), 7,63 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 8H), 4,05 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,51 (m, 1H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (85:15), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 17,2 min. **HREM (ES+)** 384,1604, calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 348,1600.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -44,4$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

15 **Ejemplos 5 y 6: 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-2-fenilacetato de (2S)-metilo**



20 A partir de 1-hexino (35 mg, 0,42 mmoles),  $\text{CO}_2\text{CO}_8$  (165 mg, 0,48 mmoles), 2-fenil-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)acetato de (S)-metilo (70 mg, 0,32 mmoles, sulfóxido de dimetilo (88 mg, 1,12 mmoles) y 2,5 ml de diclorometano. Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (2:1) proporcionó el producto (38 mg, 36%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros. Purificación por HPLC: Chiralcel OD-H 1 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (97:3), 5 ml/minuto.

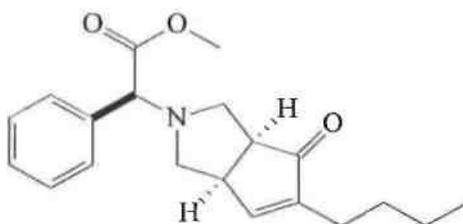
**Ejemplo 5:** 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo



5

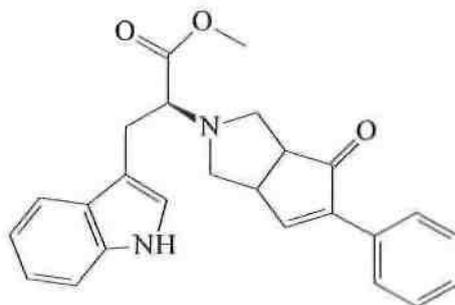
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,34 (m, 6H), 4,05 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,01 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,95 (d,  $J = 7$  Hz, 3H). Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (97:3), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 9,89 min. **HREM (ES+)** 328,1914, calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 328,1913.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 221,4^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

10 **Ejemplo 6:** 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo



15 **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,33 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,95 (d,  $J = 7$  Hz, 3H). HPLC: Chiralcel OD-H 0,46 cm de diam. x 25 cm. n-hexano:2-propanol (97:3), 0,5 ml/minuto, 254 nm. T.A. 13,01 min. **HREM (ES+)** 328,1915, calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 328,1913.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 77,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

20 **Ejemplo 27:** 3-(1H-indol-3-il)-2-((3a,6a-cis)-6-oxo-5-fenil-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-metilo

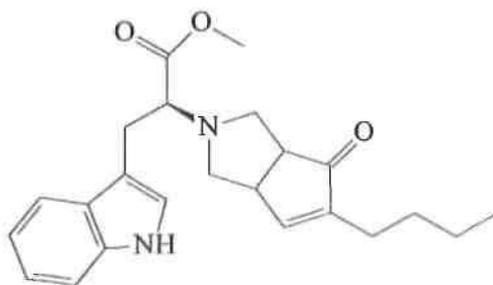


25 A partir de fenilacetileno (26 mg, 0,25 mmoles),  $\text{Co}_2\text{CO}_8$  (92 mg, 0,27 mmoles), 3-(1H-indol-3-il)-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-metilo (52 mg, 0,19 mmoles), sulfóxido de dimetilo (60 mg,

0,77 mmoles) y 1,2-dicloroetano (3 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (2:1) proporcionó el producto (33 mg, 43%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros.

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mezcla diastereomérica: δ (ppm) 7,83 (s amplio, 1H), 7,79 (s amplio, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,65 (d, J = 3 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 6H), 7,26 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,43-3,32 (m, 3H), 3,28 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 3H), 2,99-2,79 (m, 7H). **HREM (ES+)** 401,1852, calculada para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>: 401,1865.

**Ejemplo 28:** 2-((3a,6a-cis)-5-butil-6-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de (2S)-metilo



10

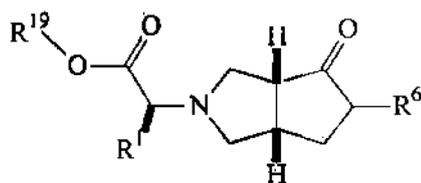
A partir de 1-hexino (34 mg, 0,41 mmoles), CO<sub>2</sub>CO<sub>8</sub> (280 mg, 0,82 mmoles), 3-(1H-indol-3-il)-2-(2H-pirrol-1(5H)-il)propanoato de (S)-metilo (74 mg, 0,27 mmoles), sulfóxido de dimetilo (106 mg, 1,36 mmoles) y 1,2-dicloroetano (2,5 ml). Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (2:1) proporcionó el producto (30 mg, 29%) como aceite amarillo. Mezcla de dos diastereómeros.

15

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mezcla diastereomérica: δ (ppm) 8,02 (s amplio, 2H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,19-7,06 (m, 6H), 6,93 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,29-3,13 (m, 6H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,90-2,67 (m, 8H), 2,16 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 1,34 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7 Hz, 3H). **HREM (ES+)** 381,2188, calculada para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>: 381,2178.

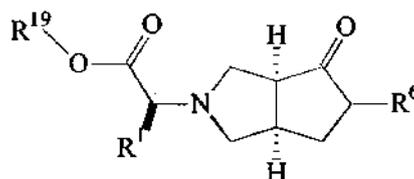
Una revisión general de los ejemplos sintetizados (Fórmula Iaa), los ésteres de aminoácidos iniciales (fórmula AA) los intermedios/compuestos (fórmula II) y los rendimientos de la primera etapa de reacción (compuesto de fórmula AA a compuesto de fórmula II) y la segunda etapa de reacción (compuesto de fórmula II a compuesto de fórmula Iaa) se proporciona en la tabla más adelante. Además dado que la reacción de Pauson-Khand (segunda etapa de reacción) se lleva a cabo sin estereocontrol generando una mezcla 1:1 de diastereómeros, que se puede separar fácilmente por HPLC preparativa (por ejemplo columna Chiralcel OD-H), los dos diastereómeros se proporcionan también en la tabla. Los dos diastereómeros se pueden diferenciar como los diastereómeros que eluyen rápido y lento y muestran las siguientes fórmulas:

25



Iaa

elución rápida



Iaa

elución lenta

30

Estas estructuras se basan en el hecho de que los compuestos de acuerdo con el ejemplo 20 se cristalizaron y se enviaron a difracción por rayos X, proporcionando su configuración absoluta. Esto después se asignó por analogía con los otros ejemplos.

**Actividad biológica**

Se probaron algunos compuestos representativos de la invención determinando su actividad como inhibidores de sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguieron los siguientes protocolos:

**Sigma-1**

- 5 La preparación de la membrana cerebral y los ensayos de unión para el receptor  $\sigma_1$  se realizan tal como se ha descrito (DeHaven-Hudkins y cols., 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizan cerebros de cobayas en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, se centrifuga a 1000 g durante 10 min a 4°C y los sobrenadantes se recogen y se centrifugan de nuevo a 48000 g durante 15 min a 4°C. El sedimento se resuspende en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7.4), se incuba a 37°C durante 30 min y se centrifuga a 48000 g durante 20 min a 4°C. Tras esto, el sedimento se resuspende en tampón Tris-HCl reciente (50 mM, pH 7.4) y se almacena en hielo hasta su uso.

- 15 Cada tubo de ensayo contiene 10  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900  $\mu$ l de la suspensión tisular hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración tisular final de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido/ml. Se define la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1  $\mu$ M. Todos los tubos se incuban a 37°C durante 150 min antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una disolución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Los filtros se lavan después cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Tras la adición de cóctel de centelleo, se deja que las muestras se equilibren durante la noche. La cantidad de radiactividad unida se determina mediante espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinan por el procedimiento de Lowry y cols. (1951).

**Sigma-2**

- 25 Los estudios de unión para el receptor  $\sigma_2$  se llevan a cabo tal como se ha descrito (Radesca y cols., 1991) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizan cerebros de ratones deficientes en el receptor  $\sigma$  de tipo I ( $\sigma_1$ ) en un volumen de 10 mUg de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM enfriado en hielo, pH 7,4, que contiene sacarosa 320 mM (tampón Tris-sacarosa) con un homogenizador Potter-Elvehjem (10 golpes a 500 r.p.m.). Los homogeneizados se centrifugan entonces a 1000 g durante 10 min a 4°C y se guardan los sobrenadantes. Los sedimentos se resuspenden mediante agitación con vórtex en 2 mUg de tampón Tris-sacarosa enfriado en hielo y se centrifugan de nuevo a 1000 g durante 10 min. Los sobrenadantes combinados a 1000 g se centrifugan a 31000 g durante 15 min a 4°C. Los sedimentos se resuspenden mediante agitación en vórtex en 3 mUg de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4 y la suspensión se mantiene a 25°C durante 15 min. Tras la centrifugación a 31000 g durante 15 min, los sedimentos se resuspenden mediante homogeneización suave en el Potter Elvehjem hasta un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.

- 35 Los tubos de ensayo contienen 10  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400  $\mu$ l de la suspensión tisular (5,3 ml/g en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de ensayo final de 0,5 ml. La unión no específica se define mediante la adición de una concentración final de 1  $\mu$ M de haloperidol. Todos los tubos se incuban a 25°C durante 120 min antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una disolución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Los filtros se lavan tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Tras la adición del cóctel de centelleo, se deja que las muestras se equilibren durante la noche. La cantidad de radiactividad unida se determina mediante espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinan por el método de Lowry y cols. (1951).

**Referencias**

- DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner y F. Y. Ford-Rice, 1992, "Characterization of the binding of [3H](+)pentazocine to  $\sigma$  recognition sites in guinea pig brain", *Eur. J. Pharmacol.* 227 (4), 371-378.
- 45 Radesca, L., W.D. Bowen y L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexylamines as High-Affinity  $\sigma$  Receptor Ligands, *J. Med. Chem.* 34 (10), 3058-3065.
- Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Giménez E., Cozar P., Cantero M., Dordal A., Hernández E., Pérez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu Ll., 2003, Generation and phenotypic analysis of receptor sigma type I (Sigma1) knockout mice, *European Journal of Neuroscience*, vol. 18 (18), 2188-2196.
- 50 Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr y R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.* 193 (1), 265-275.

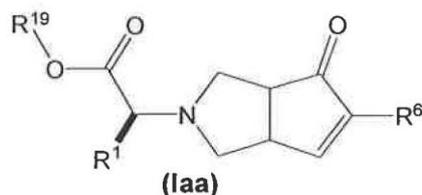
Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

Ejemplo	Porcentaje de unión $\sigma 1 10^{-7}$ M	Porcentaje de unión $\sigma 1 10^{-8}$ M
1		
2		
3	31,3	28,0
4	32,3	24,8
5		
6		
7		
8		
11	33,2	25,6
12	32,4	16,7
13	26,9	17,6
14	39,6	28,8

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de acuerdo con la fórmula (Iaa) general



5

en la que

R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado; o un grupo fenilo;

y

10 R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado; un grupo fenilo; un grupo bencilo; un grupo CH<sub>2</sub>-heterociclilo;

y

R<sup>19</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, saturado; un grupo fenilo;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

## 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal, saturado; un grupo fenilo;

y

20 R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado; un grupo fenilo; un grupo bencilo; un grupo CH<sub>2</sub>-heterociclilo;

y

R<sup>19</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal, saturado;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

## 3. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 o 2, seleccionados del grupo que consiste en:

2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;

2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;

2-((3aS,6aR)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-1(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;

30 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;

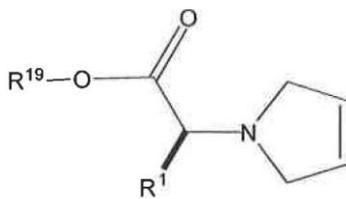
2-((3aR,6aS)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;

2-((3aS,6aR)-5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-etilo;

2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;

2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;

- 2-((3aS,6aR)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;  
 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)- il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;  
 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;  
 2-(3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo;  
 5 4-metil-2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-pentanoato de (2S)-metilo;  
 4-metil-2-((3aR,6aS)-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a- tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-pentanoato de (2S)-metilo;  
 4-metil-2-((3aS,6aR)-4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a- tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-pentanoato de (2S)-metilo;  
 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo;  
 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo;  
 10 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a- tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-4-metilpentanoato de (2S)-metilo;  
 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3 a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3 a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[e]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 15 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopentafc]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3 a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-fenilpropanoato de (2S)-metilo;  
 2-((3aR,6aS)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 2-((3aS,6aR)-(4-oxo-5-fenil-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 20 2-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)- il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 2-((3aR,6aS)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 2-((3aS,6aR)-(5-butil-4-oxo-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;  
 3-(1H-indol-3-il)-2-((3a,6a-cis)-6-oxo-5-fenil-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propanoato de (2S)-metilo;  
 o  
 25 2-((3a,6a-cis)-5-butil-6-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de (2 )-metilo;  
 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
4. Un procedimiento de preparación de un compuesto de tetrahidropirrol bicíclico sustituido de fórmula general (Iaa)  
 30 haciendo reaccionar un compuesto de pirrolina sustituido de fórmula general (II),



(II)

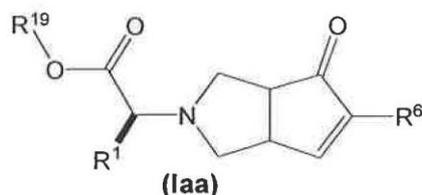
en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>19</sup> tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) general,



5

en la que Z representa un grupo CH-R<sup>6</sup>; para dar compuestos de fórmula (Iaa) general,



10 **5.** Un medicamento que comprende al menos un compuesto de tetrahidropirrol bicíclico sustituido de fórmula (Iaa) general, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, estando dicho compuesto opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, un racemato, o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

15 **6.** Uso de un compuesto de fórmula (Iaa) general de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento.

**7.** Uso de un compuesto de fórmula (Iaa) general de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma, **caracterizado porque** la enfermedad o afección mediada por receptor sigma es la enfermedad de Alzheimer;

20 o es diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la atención, trastornos del conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer o estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad, psicosis o esquizofrenia; inflamación, o enfermedades autoinmunitarias;

25 o es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos lipoproteicos, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia;

o es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en dolor, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

30 **8.** Un compuesto de fórmula (Iaa) general de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma, **caracterizado porque** la enfermedad o afección mediada por receptor sigma es la enfermedad de Alzheimer;

35 o es diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la atención, trastornos del conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer o estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad, psicosis o esquizofrenia; inflamación, o enfermedades autoinmunitarias;

40 o es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos lipoproteicos, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia;

o es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en dolor, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.