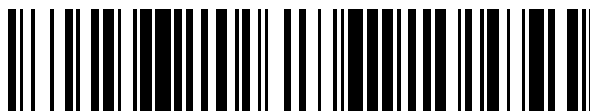


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 418**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2007 E 07723020 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 1996548**

54 Título: **Compuestos de receptor sigma**

30 Prioridad:

02.03.2006 EP 06004287

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2016

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. (100.0%)
Av. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CORBERA-ARJONA, JORDI;
VANO-DOMENECH, DAVID y
HOLENZ, JOERG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 564 418 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 de receptor sigma

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a medicamentos que los comprenden y a compuestos para su uso en terapia y profilaxis, en particular para el tratamiento de psicosis o dolor.

Antecedentes de la invención

- 10 La búsqueda de agentes terapéuticos nuevos ha recibido una fuerte ayuda en años recientes a través de una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y de otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma, un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de los opioides. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma se han presentado pruebas de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonia y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette
- 15 y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado que el ligando del receptor sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión de sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrógiros de ciertos opiáceos benzomorfanos tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol. El receptor sigma tiene al menos dos
- 20 subtipos, que se pueden diferenciar por isómeros estereoselectivos de estos medicamentos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma-1 y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma-2. El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. Los ligandos sigma endógenos no se conocen, aunque se ha sugerido que la progesterona como uno de ellos. Los posibles efectos de medicamentos mediados por el sitio sigma incluyen modulación de la función de receptor glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayor parte de los estudios han implicado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Los medicamentos que se han notificado como ligandos selectivos de sigma se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas inmunitario y endocrino, ha sugerido una probabilidad de que puedan servir como enlace entre los tres sistemas.
- 30

En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha realizado un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. De esta manera, la técnica anterior divulga diferentes ligandos del receptor sigma.

- 35 La solicitud de patente internacional WO 91/09594 divulga de manera genérica una clase amplia de ligandos del receptor sigma, algunos de los cuales son compuestos de 4-fenilpiperidina, -tetrahidropiridina o -piperazina que tienen un sustituyente arilo o heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o alcoxilalquilo opcionalmente sustituido en el átomo de N en el anillo. Los términos arilo y heteroarilo se definen por mención de una serie de dichos sustituyentes.

- 40 La publicación de patente europea EP 0 414 289 A1 divulga de manera genérica una clase de 1,2,3,4-tetrahidroespiro[naftaleno-1,4'-piperidina] y derivados de 1,4-dihidroespiro[naftaleno-1,4'-piperidina] sustituidos en el átomo N de piperidina con un grupo hidrocarburo que se afirma tiene actividad antagonista receptora selectiva de sigma. El término hidrocarburo, como se define en dicha patente, abarca todos los posibles grupos de cadena lineal, cíclica, heterocíclicos, etc. No obstante, sólo los compuestos que tienen bencilo, fenetilo, cicloalquilmetilo, furilo o tienilmetilo o alquilo inferior o alquenilo, como el sustituyente hidrocarburo en el átomo de nitrógeno de piperidina se divulgan de manera específica. Se afirma que los compuestos desplazan la di-tolilguanidina (DTG) tritiada de los
- 45 sitios sigma con potencias mejores que 200 nM. Se menciona 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroespiro[naftaleno-1,4'-piperidina] como un compuesto particularmente preferido.

- La publicación de patente europea No. EP 0 445 974 A2 describe de manera genérica los derivados correspondientes de espiro[indano-1,4'-piperidina] y espiro[benzociclohepteno-5,4'-piperidina]. Nuevamente, los compuestos se establecen únicamente que desplazan la di-tolilguanidina (DTG) tritiada de los sitios sigma con potencias mejores que 200 nM.
- 50

Adicionalmente, los derivados de N-[ω-(Tetralin-1-il)alquil]piperidina así como 1-Aril-4-[(1-tetralin)alquil]piperazinas se han descrito como nuevos ligandos de sigma (Berardi *et al.* *J Med Chem*, 1996, 39, 4255; Perrone *et al.* *J Med Chem*, 1995, 38, 942).

- 55 La solicitud de patente europea EP 0 431 943 A2 se refiere a una clase adicional extremadamente amplia de compuestos de espiropiperidina sustituidos en el átomo de N de piperidina y que se afirma que son útiles como antiarrítmicos y para una función dañada de la bomba cardíaca. Dicha solicitud ejemplifica varios compuestos, la

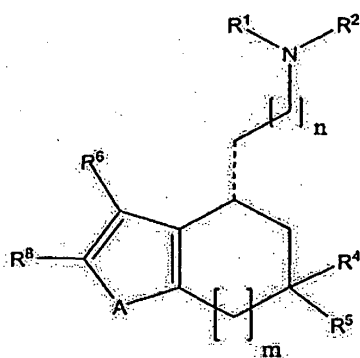
mayoría de los cuales contienen un sustituyente oxo y/o sulfonilamino en el sistema de anillo cíclico espiro. Del resto de los compuestos, la parte principal tiene otro sustituyente polar unido al núcleo espiro y/o tienen algunos sustituyentes polares en el sustituyente sobre el átomo de N de piperidina. No se proporciona sugerencia o indicación acerca del efecto de los compuestos sobre el receptor sigma.

- 5 Aún existe la necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma que sean eficaces y selectivos y que tengan buenas propiedades de "medicamento", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Sumario de la invención

- 10 Actualmente los inventores han descubierto una familia de compuestos que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma. Los compuestos presentan un anillo furano y/o pirrol que está condensado con un anillo cicloalquilo que tiene 5, 6 o 7 átomos de carbono.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I),



(I)

en la que

- 15 A representa un grupo NR^3 u O (en el que los compuestos con $\text{A}=\text{O}$ no se reivindican
m se selecciona de 0, 1, 2;
n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4;
la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo o doble;
R¹ y R², idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos
20 monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo arilo al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado en el que el grupo arilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterocíclico opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^7$; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$; un grupo $(\text{SO}_2)-\text{R}^7$; un grupo NR^7R^{7a} ; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^{7a}$; un grupo $\text{O}-\text{R}^7$;
30 o forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo monocíclico, opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido opcionalmente y/o unido mediante grupos alquilenos lineales y/o está unido opcionalmente a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;
35 t se selecciona de 0, 1, 2 o 3;
R³ representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituidos; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; y opcionalmente un grupo heterociclilo al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado,
40 monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado,

saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado en el que el grupo arilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

o forman juntos un sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido de 3 a 6 miembros;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R^7 y R^{7a} , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R^8 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

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

Preferentemente, t se selecciona de 1, 2 o 3.

En una realización (no reivindicada) se aplica la siguiente condición:

con la condición de que
si A representa O;
y n se selecciona de 0, 1, 2;
 R^1 y R^2 no pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, un grupo imidazol.

En una realización (no reivindicada) se aplica la siguiente condición:

con la condición de que
si A representa O, m y n son cada uno 1, R^8 es metilo y la línea discontinua ---- representa un enlace doble, R^4 y R^5 serán ambos hidrógeno.

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que
si A representa NR^3 y R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^8 es CH_2OH , R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida.

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

si A representa NR^3 y R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^8 es C(O)H , R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida.

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

si A representa NR^3 y R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo y R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno, R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida.

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

si A representa NR^3 y R^3 es H, m y n son cada uno 1, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, y R^1 y R^2 forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida, R^8 puede no ser CH=Het , siendo Het 1,3-dihidroindol-2-ona sustituida con fenilo;

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

si A representa NR^3 y R^3 es H, m es 1, n es 0, R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno y la línea discontinua ---- representa un enlace doble, uno de R^1 o R^2 no puede ser hidrógeno, cuando el otro es C(O)-ciclohexilo .

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con las condiciones de que

si A representa NR^3 y R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^8 es CH_2OH , R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida;

si A representa NR^3 y R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo y R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno, R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida;

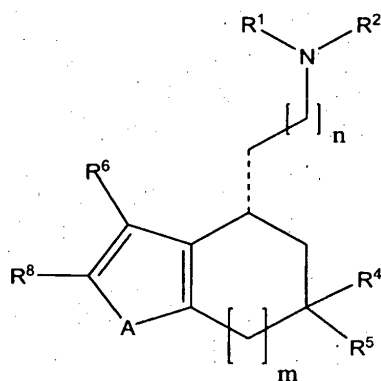
si A representa NR^3 y R^3 es H, m y n son cada uno 1, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, y R^1 y R^2 forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida, R^8 no puede ser CH=Het , siendo Het 1,3-dihidroindol-2-ona sustituida con fenilo;

si A representa NR^3 y R^3 es H, m es 1, n es 0, R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno, y la línea discontinua ---- representa un enlace doble, uno de R^1 o R^2 no puede ser hidrógeno, cuando el otro es C(O)-ciclohexilo ;

si A representa O; y n se selecciona de 0, 1 o 2; R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo imidazol;

si A representa O, m y n son cada uno 1, R^8 es metilo y la línea discontinua ---- representa un enlace doble, R^4 y R^5 no serán ambos hidrógeno.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

en la que

A representa un grupo NR^3 ;

m se selecciona de 0, 1, 2;

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo o doble;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo arilo al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, en el que el grupo arilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^7$; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$; un grupo $(\text{SO}_2)-\text{R}^7$; un grupo NR^7R^{7a} ; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^{7a}$; un grupo $\text{O}-\text{R}^7$;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo, opcionalmente al menos monosustituido y al menos monocíclico con el átomo de nitrógeno que forma un puente, al menos un heteroátomo que contiene un grupo heterociclilo que opcionalmente está condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido opcionalmente y/o unido mediante grupos alquilenos lineales y/o está unido opcionalmente a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

t se selecciona de 0, 1, 2 o 3;

R^3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituidos; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado en el que el grupo arilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

o

forman juntos un sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido de 3 a 6 miembros;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado;

y opcionalmente un grupo alcoxi C_{1-6} al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R^7 y R^{7a} , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado;

R^8 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos

monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

Preferentemente, t se selecciona de 1, 2 o 3.

En una realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

si R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^8 es CH_2OH , R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida.

En una realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

si R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^8 es $C(O)H$, R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida.

En una realización adicional se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

si R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace doble y R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno, R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida.

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

si R^3 es H, m y n son cada uno 1, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, y R^1 y R^2 forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida, R^8 no puede ser $CH=Het$, siendo Het un 1,3-dihidroindol-2-ona sustituido con fenilo.

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que

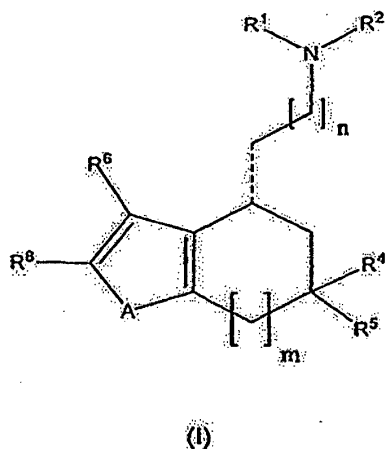
si R^3 es H, m es 1, n es 0, R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno y la línea discontinua ---- representa un enlace doble, uno de R^1 y R^2 no puede ser hidrógeno cuando el otro es $C(O)$ -ciclohexilo.

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con las condiciones de que

si R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^8 es CH_2OH , R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida; si R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo y R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno, R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida; si R^3 es H, m y n son cada uno 1, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, y R^1 y R^2 forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida, R^8 no puede ser $CH=Het$, siendo Het 1,3-dihidroindol-2-ona, sustituido con fenilo; si R^3 es H, m es 1, n es 0, R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno y la línea discontinua ---- representa un enlace doble, uno de R^1 y R^2 no puede ser hidrógeno cuando el otro es $C(O)$ -ciclohexilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I),



en la que

A representa un grupo NR^3 ;

m se selecciona de 0, 1, 2;

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4;

la línea discontinua ----- representa un enlace sencillo o doble;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otro sistema de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otro, sistemas de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otro, sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo arilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^7$; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$; un grupo $(\text{SO}_t)-\text{R}^7$; un grupo NR^7R^{7a} ; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^{7a}$; un grupo $\text{O}-\text{R}^7$;

o

forma junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo al menos monocíclico, opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado con un sistema de anillo mono o policíclico al menos monosustituido y/o unido a través de grupos alquilenos lineales está opcionalmente unido a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

t se selecciona de 0, 1, 2 o 3;

R^3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otro sistema de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otro, sistemas de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otro, sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo arilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

o

forman junto un sistema de anillo de 3 a 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R⁷ y R^{7a}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

con las condiciones de que:

si R³ es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua representa un enlace sencillo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno y R⁶ es CH₂OH, R¹ y R² no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida;

si R³ es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ----- representa un enlace sencillo, y R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son hidrógeno y R¹ y R² no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida;

si R³ es H, m y n son cada uno 1, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, y R¹ y R² forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente una pirrolidina no sustituida, R⁶ no puede ser CH=Het, siendo Het 1,3-dihidroindol-2-ona sustituida con fenilo;

si R³ es H, m es 1, n es 0, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁶ son hidrógeno, y la línea discontinua ---- representa un enlace doble, uno de R¹ o R² no puede ser hidrógeno, cuando el otro es C(O)-ciclohexilo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos,

en el que un radical o grupo alquilo son hidrocarburos saturados e insaturados, lineales o ramificados, que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos, y

en el que en relación con el grupo alquilo o alifático, a menos que se defina de otro modo, el término sustituido significa el reemplazo de al menos un radical de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH,

en el que en relación con arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, se entiende que sustituido significa, a menos que se defina lo contrario, la sustitución del sistema de anillo del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, siendo R_x y R_y independientemente H o alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo C₁₋₆- (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido.

El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten in vivo a los compuestos de la invención. Dichos derivados se le pueden ocurrir fácilmente a aquellos expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales de metal, carbamatos y amidas. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de un precursor de un compuesto de acción dada se conocen por los expertos en la técnica y se pueden encontrar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril del 2002).

En el contexto de esta invención, cualquier radical o grupo alquilo se entiende que significa hidrocarburos saturados e insaturados, lineales o ramificados los cuales pueden estar no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos. Por lo tanto, alquilo insaturado se entiende que abarca a los grupos alqueno y alquino como, por ejemplo, -CH=CH-

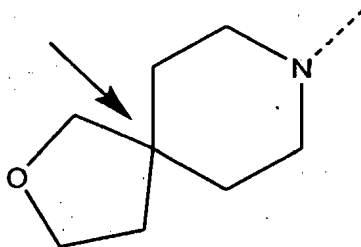
- CH₃ o -C≡C-CH₃, mientras que alquilo saturado abarca, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂-CH₃. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2, alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1- C2-o C3, alquilo C₁₋₄-representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5- o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈-representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo preferentemente son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo si está sustituido también CHF₂, CF₃ o CH₂OH, etc.
- En el contexto de esta invención un grupo o radical alifático incluye alquilo (saturado), alqueno (alquilo insaturado) y alquino (alquilo insaturado) y por lo tanto es sinónimo de alquilo saturado o insaturado (véase antes).
- En el contexto de esta invención, un radical o grupo cicloalquilo se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados o insaturados (pero no aromáticos) (sin un heteroátomo en el anillo), los cuales pueden estar no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos. Adicionalmente, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C₃₋₆ representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C₃₋₇ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C₄₋₅ representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo C5, C6 o C7. No obstante, los cicloalquilos monoinsaturados o poliinsaturados, preferentemente monoinsaturados también en particular se encuentran bajo el término cicloalquilo en la medida en que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo preferentemente son metilo, etilo, vinil(etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo.
- En el contexto de esta invención, alquil-cicloalquilo se entiende que significa un grupo cicloalquilo (véase antes) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo (véase antes), mientras que el alquilo siempre está saturado y lineal o ramificado, siempre se refiere al alquilo.
- En relación con el grupo alquilo o alifático - a menos que se define de otra manera - el término sustituido en el contexto de esta invención se entiende que significa la sustitución de al menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, los radicales "polisustituidos" se entiende que significa que la sustitución se lleva a cabo sobre átomos diferentes o los mismos varias veces con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso, por ejemplo de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.
- El término (CH₂)₃₋₆ se entiende que significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; (CH₂)₁₋₄ se entiende que significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; (CH₂)₄₋₅ se entiende que significa -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etcétera.
- Un radical o grupo arilo se entiende que significa sistemas de anillo con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en únicamente uno de los anillos. Los ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular radicales 9H-fluorenilo o antracenilo, los cuales pueden estar no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos.
- En el contexto de esta invención, alquil-arilo se entiende que significa un grupo arilo (véase antes) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo (véase antes), mientras que el alquilo siempre está saturado y lineal o ramificado y siempre se refiere al alquilo.
- Un radical o grupo heterociclilo se entiende que significa sistemas de anillo heterocíclicos, anillo saturado o insaturado el cual contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo y también pueden estar monosustituidos o polisustituidos. Los ejemplos de los cuales se pueden mencionar del grupo de heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.
- En el contexto de esta invención, alquil-heterociclilo se entiende que significa un grupo heterociclilo (véase antes) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo (véase antes), mientras que alquilo siempre está saturado y lineal o ramificado y siempre se refiere al alquilo.
- Con respecto a arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, sustituido se entiende - a menos que se indique de otra manera - que significa la sustitución en el sistema de anillo del arilo, alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y en donde R_x y R_y independientemente son ya sea H o un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no

sustituido; -O-alquilo C₁₋₆ (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido.

El término "sistema de anillo" de acuerdo con la presente invención se refiere a sistemas de anillo que comprenden sistemas de anillo carbocíclicos saturados o insaturados o aromáticos los cuales opcionalmente pueden contener al menos un heteroátomo que se selecciona de N, O o S como miembro del anillo y los cuales opcionalmente están al menos monosustituidos. Los sistemas de anillo pueden estar condensados a otros sistemas de anillo carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos heterociclilo, grupos cicloalquilo, etc.

El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o sistema de anillo está unido a otro anillo o sistemas de anillos por lo que los términos "anillado" o "en forma de anillo" también se utiliza por los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

El término "unido a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido" significa una unión a través de un átomo de C entre dos sistemas de anillos, como, por ejemplo, en la estructura siguiente, en donde la unión espirocíclica se marca con una flecha:



Se entiende que el término "sal" significa cualquier forma de compuesto activo utilizado de acuerdo con la invención en la cual adquiere una forma iónica o está cargado y se acopla con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Mediante esto también se debe entender complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos los cuales forman complejos vía 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 un contraión) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento, especialmente si se utiliza en o se aplica a humanos y/o mamíferos.

Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases 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 un ácido (desprotonado)- como un anión con al menos un catión preferentemente inorgánico el cual es tolerado fisiológicamente –especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y metales alcalinotérreos son preferidas particularmente, y también aquellas con NH₄ pero en particular sales monosódicas o disódicas, monopotásicas o dipotásicas, de magnesio o de calcio.

Estas sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos en el contexto de la invención y 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 el cual es tolerado fisiológicamente –especialmente 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 los cuales son tolerados 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.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina ya sea como compuestos libres o como solvatos y se pretende 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. El término "solvato" de acuerdo con esta invención se entiende que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en el cual este compuesto se ha unido al mismo vía unión no covalente de otra molécula (muy probablemente un disolvente polar) que incluye especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados en los que se convierten *in vivo* a los compuestos de la invención. Dichos derivados se le ocurrirán con facilidad a los expertos en la técnica e

incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales de metal, carbamatos y amidas. Los ejemplos de los procedimientos bien conocidos para producir un precursor de un compuesto de acción dada se conocen por aquellos expertos en la técnica y se pueden encontrar, por ejemplo en

5 Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril del 2002).
A menos que se indique de otra manera, los compuestos de la invención también significa que incluye compuestos los cuales difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto 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.

10 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos preferentemente están en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Mediante el término forma farmacéuticamente aceptable se quiere indicar, por ejemplo, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable, excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y que no incluyan material que se considere tóxico a concentraciones de dosificación normal.
15 Los niveles de pureza para una sustancia de medicamento preferentemente son superiores a 50 %, de manera más preferible superiores a 70 %, de manera más preferible superiores a 90 %. En una realización preferida es superior a 95 % del compuesto de fórmula (I) o sus sales, solvatos o precursores.

El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención a través de los cuales existen ligandos particularmente selectivos para receptores sigma los cuales implican que el compuesto de
20 fórmula (I), descrito en esta invención, se puede utilizar como un modelo para pruebas de otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo, ligandos radioactivos que se sustituyen y que también se pueden utilizar para elaborar modelos de acciones fisiológicas relacionadas con receptores sigma.

Se prefieren los compuestos de fórmula general (I) indicados anteriormente, en la que

25 A representa un grupo NR^3 u O (en la que los compuestos con $\text{A}=\text{O}$ no están reivindicados)

m se selecciona de 0, 1, 2;

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo o doble;

30 R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo arilo al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos monocíclicos o
35 policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo arilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico;
40 un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^7$; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$; un grupo $(\text{SO})-\text{R}^7$; un grupo NR^7R^{7a} ; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^{7a}$; un grupo $\text{O}-\text{R}^7$;

t se selecciona de 0, 1, 2 o 3;

45 o

forma junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo al menos monocíclico, opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido opcionalmente y/o unido mediante grupos alquilenos lineales y/o está unido opcionalmente a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

50 R^3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; opcionalmente un grupo heterociclilo al menos
55

monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado en el que el grupo arilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R^7 y R^{7a} , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R^8 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

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

Preferentemente, t se selecciona de 0, 1, 2 o 3.

También se prefieren los compuestos de acuerdo con la invención en los que:

A representa un grupo NR^3 ;

m se selecciona de 0, 1, 2;

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo o doble;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otro sistema de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo arilo al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo arilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo

opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo $(C=O)-R^7$; un grupo $(C=O)-O-R^7$; un grupo $(SO_2)-R^7$; un grupo NR^7R^{7a} ; un grupo $(C=O)-NR^7R^{7a}$; un grupo $O-R^7$;

t se selecciona de 0, 1, 2 o 3;

5 o
forma junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo al menos monocíclico, opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado y/o unido mediante grupos alquileo lineales con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido y/o se une a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico
10 opcionalmente al menos monosustituido;

R^3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; opcionalmente un grupo heterociclilo al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado en el que el grupo arilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico;

25 R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

40 R^7 y R^{7a} , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

45 R^8 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

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

Preferentemente t se selecciona de 1, 2 o 3;

También se prefieren compuestos de la fórmula general (I) proporcionada en lo que antecede, en la que

60 A representa un grupo NR^3 u O (en el que los compuestos con $A=O$ no se reivindican);

m se selecciona de 0, 1, 2;

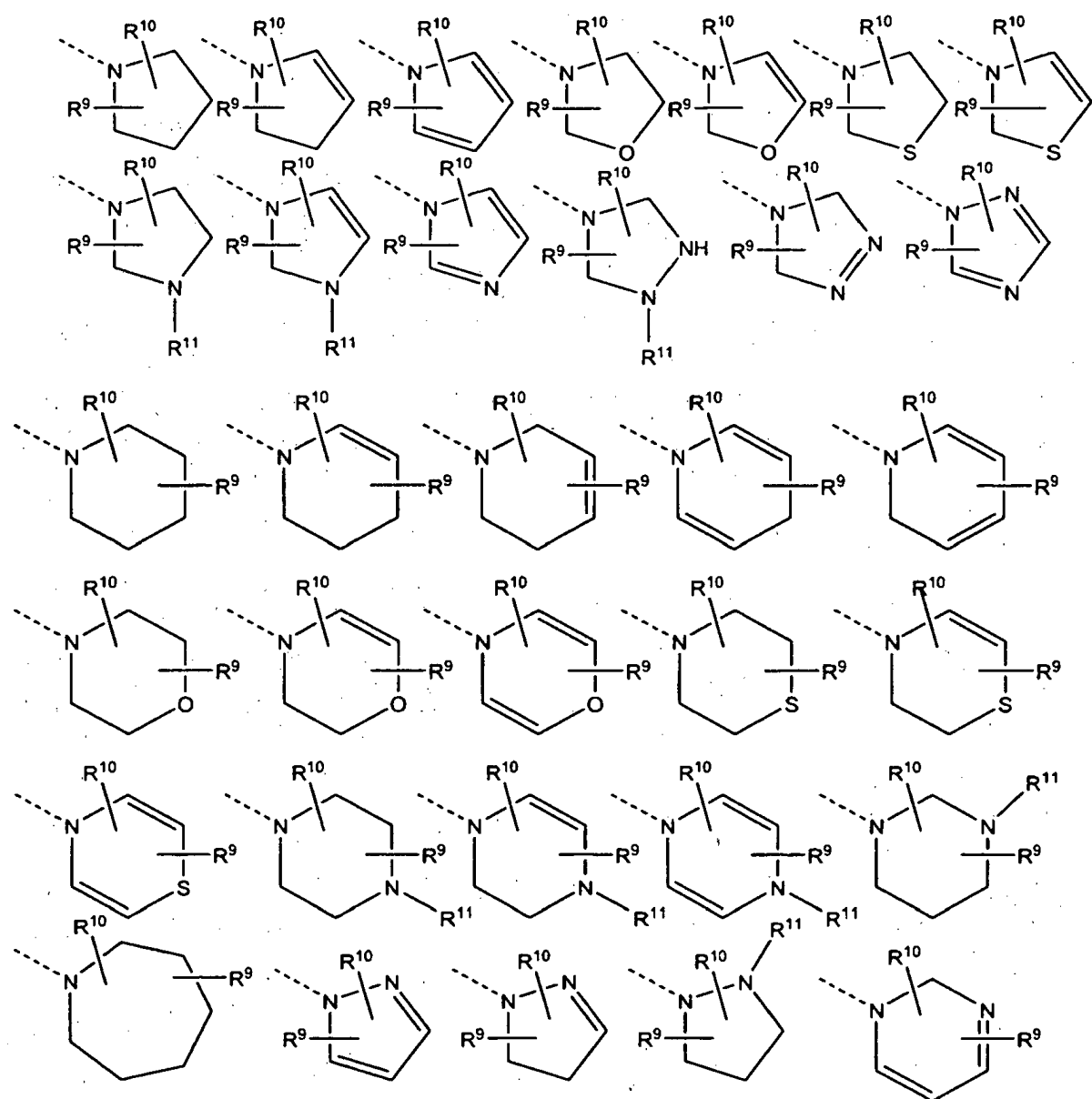
n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo o doble;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} no ramificado o ramificado,

sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

o
forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que al menos contiene un heteroátomo, monocíclico, al menos monosustituido, que se selecciona del grupo que consiste en:



que opcionalmente está condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o que opcionalmente está unido a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

R³ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo

cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁴, R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterocicilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterocicilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterocíclico que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterocíclico ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado; un grupo alquil-heterocicliclo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado;

R² representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un halógeno; un OR⁷; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituído lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituído; un radical arilo opcionalmente al menos monosustituído; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituído; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituído, lineal o ramificado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituído, lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituído, lineal o ramificado;

R⁹ y R¹⁰, que se unen al mismo miembro en el anillo, forman junto con este miembro del anillo un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

R^9 y R^{10} , que se unen a miembros de anillos vecinos diferentes forman junto con estos miembros de anillo un

sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

R^{11} representa hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un radical arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; opcionalmente, en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

También se prefieren los compuestos de fórmula general (I) proporcionados en lo que antecede, en la que

A representa un grupo NR^3 ;

m se selecciona de 0, 1, 2;

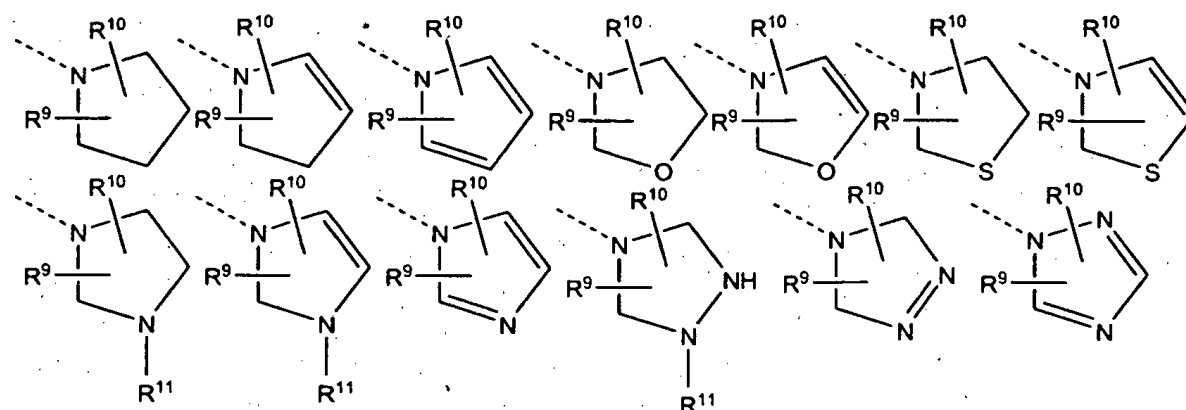
n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4;

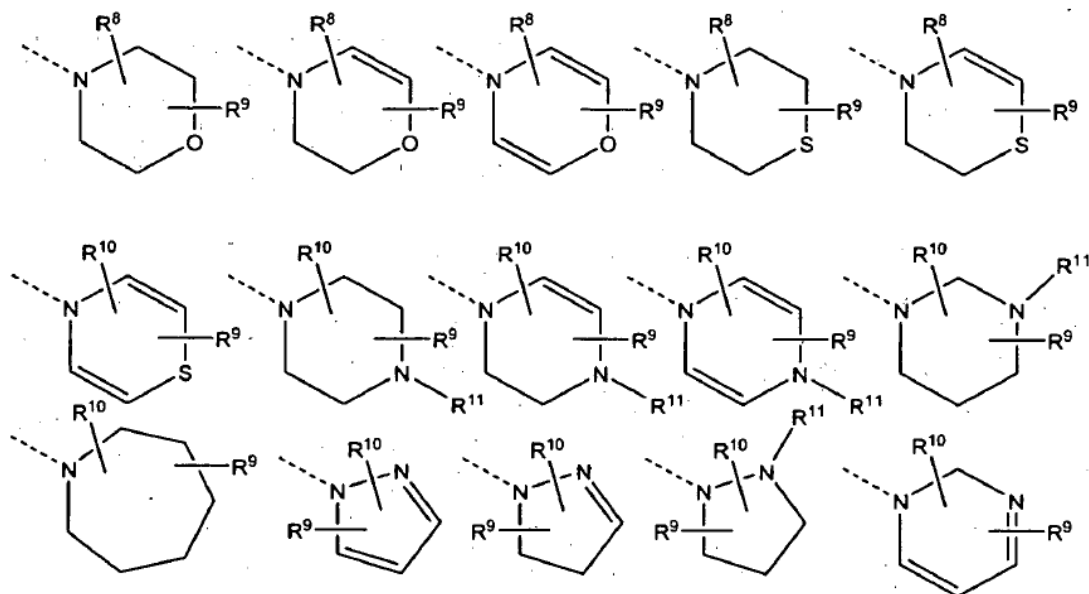
la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo o doble;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que al menos contiene un heteroátomo, monocíclico, al menos monosustituido, que se selecciona del grupo que consiste en:





que opcionalmente está condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o que opcionalmente está unido a través de una unión estereocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

- 5 R³ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

- 20 R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

- 35 R⁶ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un halógeno; un OR⁷; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un radical arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado;

o

R⁹ y R¹⁰, que se unen al mismo miembro en el anillo, forman junto con este miembro del anillo un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

o

R⁹ y R¹⁰, que se unen a miembros de anillos vecinos diferentes forman junto con estos miembros de anillo un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

R¹¹ representa hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un radical arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado;

opcionalmente, en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

También se prefieren compuestos de la fórmula general (I) indicada anteriormente, en la que

R¹ y R² idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con

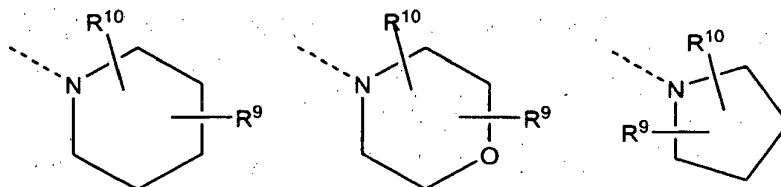
sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que al menos contiene un heteroátomo, al menos monocíclico, al menos monosustituido, que preferentemente se selecciona del grupo que

5

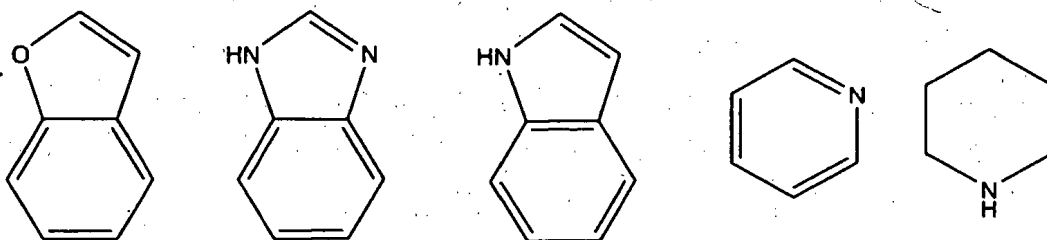
consiste en:



R⁷ tiene el significado indicado en lo que antecede;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un halógeno; un OR⁷; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un radical arilo opcionalmente al menos monosustituido que se selecciona del grupo que consiste en fenilo o naftilo; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que preferentemente se selecciona del grupo que consiste en:

10



15

un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado;

o

R⁹ y R¹⁰, que se unen al mismo miembro en el anillo, forma junto con este miembro en el anillo un sistema de anillo espiro opcionalmente al menos monosustituido el cual preferentemente está en posición meta, orto o para;

20

o

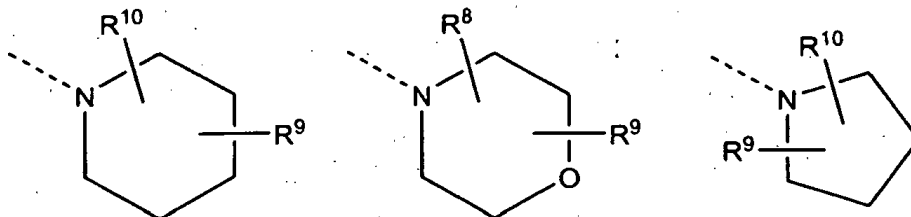
R⁹ y R¹⁰, al unirse a miembros del anillo vecinos diferentes forman junto con estos miembros del anillo un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido.

También se prefieren los compuestos de fórmula general (I) indicada en lo que antecede,

25

en la que

R¹ y R² forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo, al menos monocíclico, al menos monosustituido, que se selecciona del grupo que consiste en:



y R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, CH₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H, oxo; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo benzofurano opcionalmente al menos monosustituido; un grupo benzoimidazol opcionalmente al menos monosustituido; un grupo

30

indol opcionalmente al menos monosustituido; un grupo piridina opcionalmente al menos monosustituido; y R^9 y R^{10} están preferentemente en posición para, meta u orto.

También se prefieren los compuestos de fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que

- 5 R^9 y R^{10} forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un compuesto espiro al menos monosustituido que opcionalmente está oxo-sustituido y/u opcionalmente se une a miembros de anillo vecinos diferentes; forma junto con estos miembros de anillo un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, y R^9 y R^{10} preferentemente están en posición para, meta u orto.

- 10 Se prefieren también los compuestos de fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que m se selecciona de 0 o 1, preferentemente 1.

También se prefieren compuestos de la fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que

- 15 A representa un grupo NR^3 u O; (en los que los compuestos con $A=O$ no se reivindican)
m se selecciona de 1;

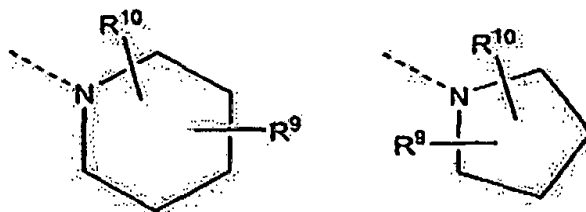
n se selecciona de 1, 2;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;

- 20 R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

o

forma junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo, grupo heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en:



- 25 R^3 representa un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo los cuales opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

- 30 R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

- R^6 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

- 35 R^8 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

- R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 ; O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-

- 40 metilo, CO_2H ; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-

- 45 metilo, CO_2H ; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol o un grupo piridina; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

- 50 También se prefieren compuestos de fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que m se selecciona de 0 o 1, preferentemente 1.

También se prefieren compuestos de fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que

A representa un grupo NR^3 ;

m se selecciona de 1;

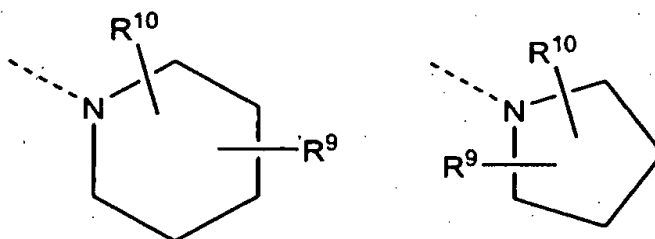
n se selecciona de 1,2;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterocíclico, grupo heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en:



R^3 representa un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^8 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 ; O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol o un grupo piridina;

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

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que

A representa un grupo NR^3 u O; (en la que los compuestos con $A=O$ no están reivindicados)

m se selecciona de 1;

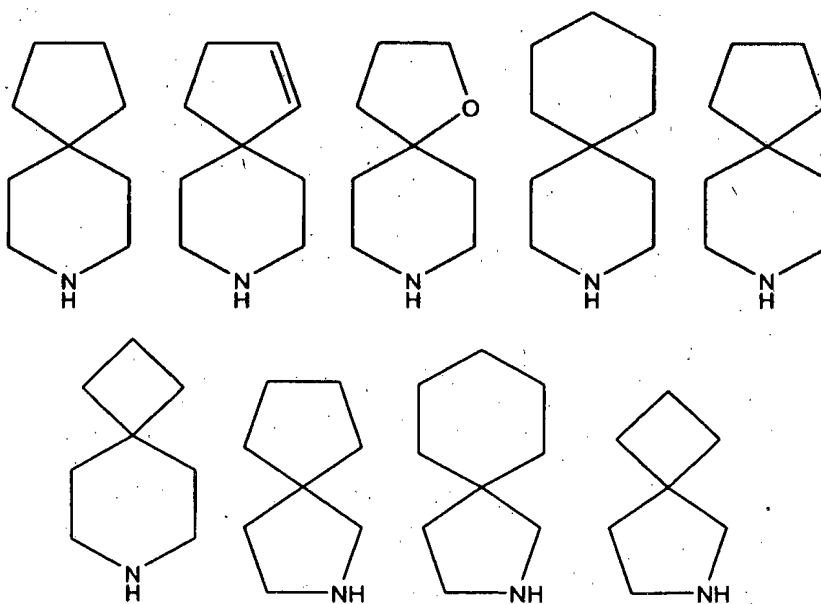
n se selecciona de 1, 2;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que preferentemente se selecciona del grupo que consiste en:



que opcionalmente está oxo-sustituido y/o se une a miembros de anillo vecinos diferentes que se seleccionan del grupo que consiste en un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

R^3 representa un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo y ciclohexilo los cuales opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^8 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 ; O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol o un grupo piridina;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un

racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

También se prefieren compuestos de fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que:

A representa un grupo NR^3 ;

m se selecciona de 1;

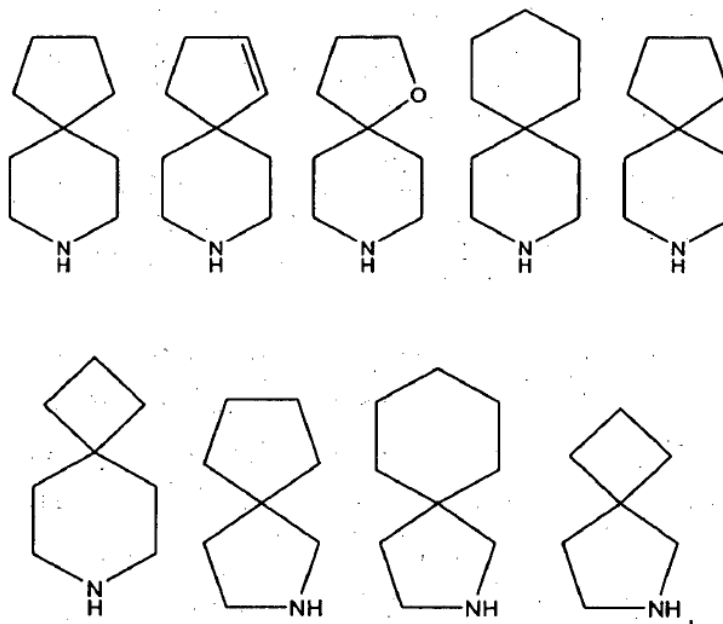
n se selecciona de 1, 2;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-arilo, preferentemente bencilo o fenetilo, ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que preferentemente se selecciona del grupo que consiste en:



que opcionalmente está oxo-sustituido y/o se une a miembros de anillos vecinos diferentes que se seleccionan del grupo que consiste en un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

R^3 representa un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo y ciclohexilo los cuales opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^8 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo,

ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃; O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituído, con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituído con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol, un grupo piridina;

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

También se prefieren compuestos de fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que

A representa un grupo NR³;

m se selecciona de 1;

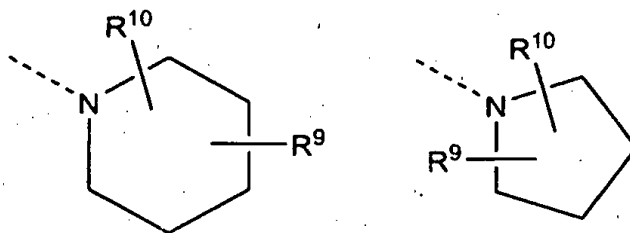
n se selecciona de 1, 2;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;

R¹ y R², idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo, que opcionalmente está al menos monosustituído con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo, grupo heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en:



R³ representa un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo y ciclohexilo los cuales opcionalmente están monosustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃; O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituído, con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituído con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo

benzoimidazol; un grupo indol o un grupo piridina;

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

También se prefieren compuestos de fórmula general (I) indicada en lo que antecede, en la que

A representa un grupo NR^3 ;

m se selecciona de 1;

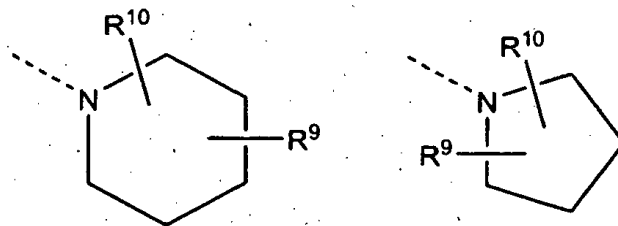
n se selecciona de 1, 2;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo, que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterocíclico, grupo heterociclilo el cual se selecciona del grupo que consiste en:



R^3 representa metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo y ciclohexilo los cuales opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un átomo de hidrógeno;

R^8 representa un átomo de hidrógeno;

R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 ; O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, que se seleccionan independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol; un grupo piridina;

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

Se prefieren en gran medida los compuestos de fórmula (I) indicados en lo que antecede seleccionados del grupo que consiste en:

- ◆ Oxalato de N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina
- ◆ Oxalato de 4-(4-clorofenil)-1-(2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etil)piperidin-4-ol

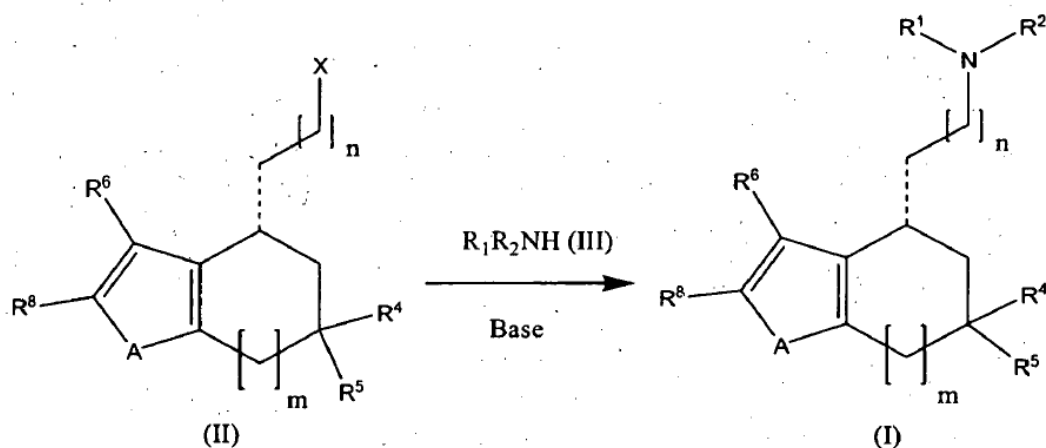
- ♦ Oxalato de 1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol
- ♦ N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina,
- ♦ 4-(4-clorofenil)-1-(2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etil)piperidin-4-ol,
- ♦ 1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, u otra sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito en lo que antecede.

Procedimiento A:

Los compuestos de fórmula (I) definidos en lo anterior se pueden obtener por procedimientos de síntesis disponibles. Por ejemplo, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema I:

Esquema I



De acuerdo con el procedimiento A, se preparan los compuestos de fórmula (I) mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) en el cual A, R⁴, R⁵, R⁶, m y n son como se definen en lo anterior en la fórmula (I) y X es un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, con un compuesto de fórmula (III), NHR¹R² en la cual R₁ y R₂ son como se definen en lo anterior en la fórmula (I).

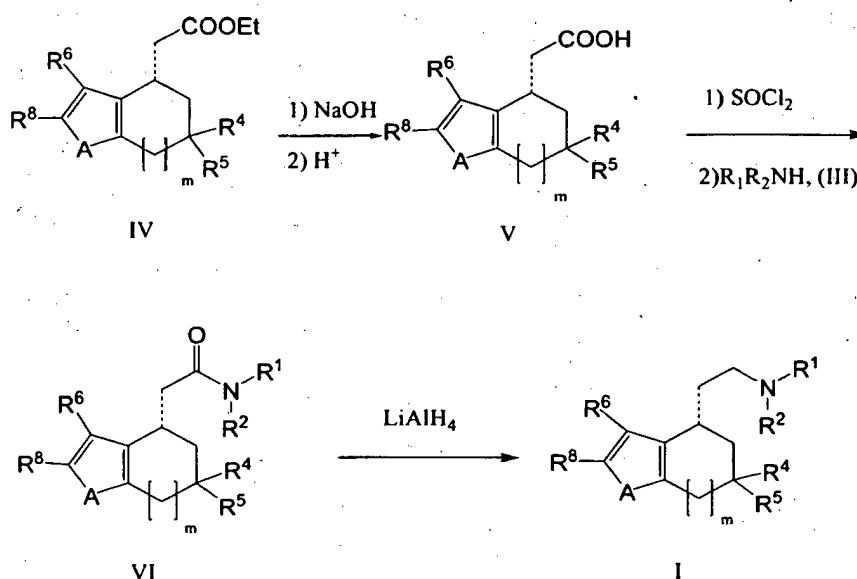
La reacción de los compuestos de fórmula (II) y (III) preferentemente se lleva a cabo en un disolvente aprótico, pero no se limita a uno tal como N,N-dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃, o una base orgánica, tal como trietilamina o etildiisopropilamina y a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (II) también están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la literatura. Véase, Berardi, F.; Guidice, G.; Perrone, R.; Tortorella, V.; Govoni, S.; Lucchi, L. *J. Med. Chem.* **1996**, 39 4255-4260 y Christoph, J.; Frotscher, M.; Dannhardt, G.; Hartmann, R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43 1841-1851.

Procedimiento B:

Los compuestos de fórmula (I) como se describe en lo anterior, también se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos en el esquema II:

Esquema II



Siguiendo el procedimiento B, se preparan los compuestos de fórmula (V) a partir de los compuestos de fórmula (IV) por hidrólisis del grupo éster con una base tal como NaOH, KOH o LiOH en una mezcla de agua y un alcohol tal como metanol o etanol a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Siguiendo el procedimiento B, se preparan los compuestos de fórmula (VI) por reacción de los compuestos de fórmula (V) con cloruro de tionilo y tratamiento subsecuente con aminas de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ (III) en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno a una temperatura que puede estar entre 0°C y la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula (V) con cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isoprenilo o cloroformiato de isobutilo, en presencia de una base tal como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina y tratamiento subsecuente con aminas de la fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ (III), en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura apropiada entre 0°C y la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (VI) también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) y las aminas de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ (III) en presencia de reactivos los cuales activan grupos carbonilo tales como N,N'-diciohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida. Esta reacción también se puede llevar a cabo utilizando las carbodiimidas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. Los compuestos de fórmula (VI) también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) y las aminas de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ (III) en presencia de N,N'-carbonildiimidazol.

Siguiendo el procedimiento B, se preparan los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (VI) por reacción con agentes reductores tales como hidruro de litio y aluminio.

Durante los procedimientos descritos en lo anterior, puede ser necesaria y/o deseable la protección de grupos sensibles de los reactivos. La introducción de grupos protectores convencionales así como su separación se pueden llevar a cabo por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Si los compuestos de fórmula general (I) en sí mismos, se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereoisómeros, dichas mezclas se pueden separar por procedimientos estándar o convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. Si existen centros quirales, los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución.

Los solvatos, preferentemente hidratos de los compuestos de fórmula general (I) de los estereoisómeros correspondientes o de las sales correspondientes de los mismos también se pueden obtener por procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos en la técnica.

La purificación y el aislamiento de los compuestos de la invención de la fórmula general (I), de un estereoisómero correspondiente o una sal o solvato o cualquier intermediario de los mismos, si se requiere, se pueden llevar a cabo por procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo procedimientos cromatográficos o recristalización.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general (I) y proporcionados en lo siguiente, estereoisómeros de los mismos, sales correspondiente y solvatos correspondientes tienen una alta afinidad por receptores sigma, es decir, son ligandos selectivos para receptor sigma y actúan como moduladores, por ejemplo antagonistas, agonistas inversos o agonistas de estos receptores.

- 5 Los compuestos de fórmula general (I) proporcionados en lo siguiente, sus estereoisómeros, sales correspondientes de los mismos y solvatos correspondientes son toxicológicamente aceptables y por lo tanto son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para la preparación de medicamentos.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, que incluye dicha forma en composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, las porciones iónicas y de disolventes adicionales también pueden ser no tóxicas. Los compuestos de la invención se pueden presentar en formas polimórficas diferentes, se pretende que la invención abarque la totalidad de dichas formas.

- 10 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) indicada en lo anterior, el compuesto opcionalmente está en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos; o un precursor de los mismos.

- 15 En una realización alternativa de la presente invención, el medicamento comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), dicho compuesto opcionalmente está en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, 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 compuestos de acuerdo con la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 En una realización de acuerdo con la invención el medicamento es para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos que se relacionan con el grupo que consiste en diarrea, trastorno de lipoproteínas, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencia en el aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer o condiciones psicóticas, en particular de presión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.

- 25 En una realización de acuerdo con la invención el medicamento es para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos que se seleccionan del grupo que consiste en concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteína, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.

En otra realización de acuerdo con la invención, el medicamento es para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más de los trastornos que se seleccionan del grupo que consiste en dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras condiciones de dolor que involucran alodinia y/o hiperalgesia.

- 30 Dicho medicamento también puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos de fórmula general (I) indicados en lo anterior, estereoisómeros de los mismos, sales fisiológicamente aceptables de los mismos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

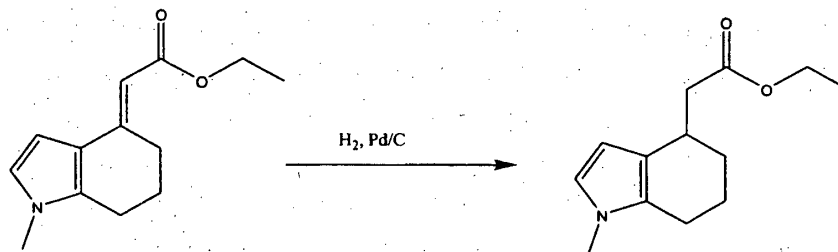
Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de la fórmula general (I) proporcionado en lo anterior como sustancias activas adecuadas, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación 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 receptores sigma, preferentemente para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

- 40 El medicamento de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a humanos y/o animales, preferentemente humanos que incluye lactantes, niños y adultos y se puede elaborar por procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos en la técnica. La composición del medicamento puede variar en base en la vía de administración.

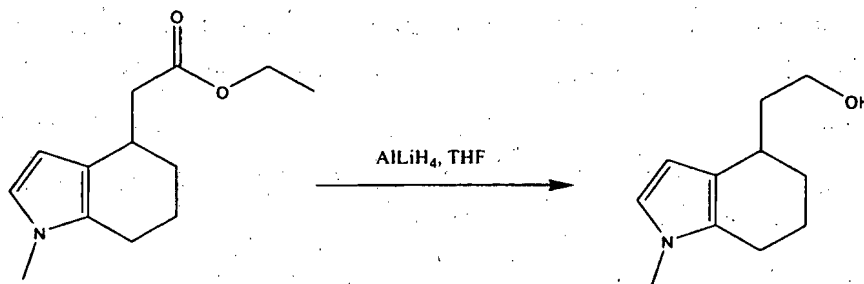
- 45 El medicamento de la presente invención se puede administrar, por ejemplo, parenteralmente en combinación con portadores líquidos inyectables convencionales tales como agua o alcoholes adecuados. Los excipientes farmacéuticos convencionales para inyección tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y

amortiguadores se pueden incluir en dichas composiciones inyectables. Estos medicamentos se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

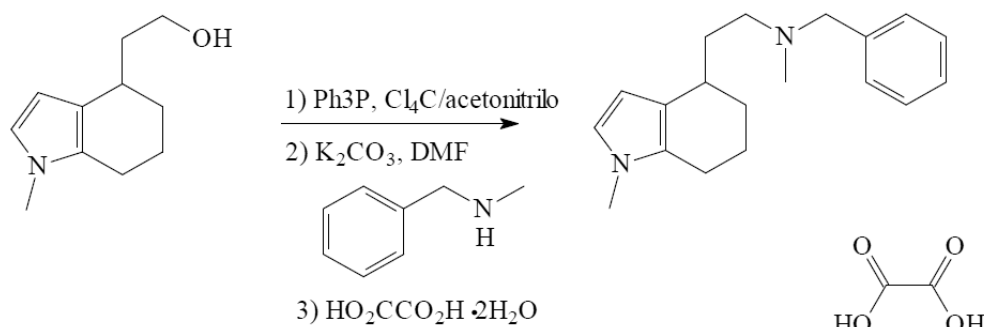
- Se pueden preparar composiciones orales sólidas (las cuales se prefieren como las líquidas) por procedimientos convencionales de combinación, llenado o elaboración de comprimidos. Se pueden utilizar operaciones de combinación repetidas para distribuir el agente activo a través de dichas composiciones utilizando grandes cantidades de materiales de relleno. Dichas operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, por granulación en húmedo o en seco y se pueden recubrir opcionalmente de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.
- 10 Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos estándar o convencionales tales como los descritos o a los que se hace referencia en las farmacopeas española y de E.U.A. y texto de referencia similares.
- Los medicamentos de acuerdo con la presente invención también se pueden formular en composiciones administrables oralmente que contienen uno o más portadores o excipientes fisiológicamente compatibles en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes de unión, materiales de relleno, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adquirir cualquier forma conveniente tales como comprimidos, pellas, cápsulas, grageas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones o emulsiones o formas pulverizadas secas adecuadas para reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada.
- 15 Las formas orales líquidas para administración también pueden contener ciertos aditivos tales como edulcorantes, saborizantes, conservadores y agentes emulsionantes. Las composiciones líquidas no acuosas para administración oral también se pueden formular con aceites comestibles. Dichas composiciones líquidas se pueden encapsular convenientemente, por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.
- Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar tópicamente o por medio de un supositorio.
- 25 La dosificación diaria para humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las especies respectivas u otros factores tales como edad, sexo, peso, grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para humanos preferentemente puede estar en el intervalo de 1 a 2000, preferentemente 1 a 1500, de manera más preferible 1 a 1000 miligramos de sustancia activa que se va a administrar durante una o varias ingestiones al día.
- 30 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de diarrea, trastornos de lipoproteínas, migraña, obesidad, concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada, disbetalipoproteinemia, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencia de aprendizaje, memoria y atención,
- 35 trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer o condiciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes, el procedimiento comprende administrar al sujeto al menos un compuesto de la fórmula general (I) como se describe en lo anterior y opcionalmente al menos una sustancia activa adicional y/u
- 40 opcionalmente al menos una sustancia auxiliar al sujeto.
- Una realización preferida de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.
- 45 La presente invención se ilustra en lo siguiente con la ayuda de los ejemplos. Estas ilustraciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

Ejemplos:**Ejemplo 1: Síntesis de oxalato de N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina****Etapas 1: Síntesis de 2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)acetato de etilo**

- 5 Se agrega Pd-C (1,3 g, 5 %) a una solución de una mezcla de isómeros E/Z de 2-(1-metil-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H-iliden)acetato de etilo (3,4 g, 15,50 mmol) en 100 ml de EtOH y la solución resultante se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (172 kPa (25 psi) en un hidrogenador Parr durante 8 horas. La mezcla de reacción de purga con nitrógeno, se filtra a través de Celite y el disolvente se evapora bajo presión reducida para obtener 2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)acetato de etilo (3,4 g, 15,36 mmol, 99 %, aceite).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,32 (dd, $J = 14,9$ Hz, $J' = 9,1$ Hz, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,68 (dd, $J = 14,9$ Hz, $J' = 5,7$ Hz, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 4,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H).

Síntesis de 2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanol

- 15 Una solución de 2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)acetato de etilo (0,22 g, 1,00 mmol) en THF anhidro se agrega lentamente sobre una suspensión de AlLiH_4 (0,1 g, 2,63 mmol) en 10 ml de THF anhidro y se enfría en un baño con hielo. La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se somete a reflujo durante 3 horas. La mezcla se hidroliza con hielo y NaOH (10 %), se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se separa a presión reducida y el material crudo resultante se purifica por cromatografía en columna lo que proporciona 2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanol (0,15 g, 0,84 mmol, 84 %, aceite). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,92 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 5,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).
- 20

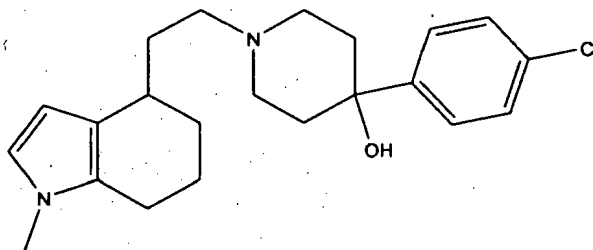
Síntesis de oxalato de N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina

Se agrega trifetilfosfina (2,46 g, 9,38 mmol) a una solución de 2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanol (1,68 g, 9,38 mmol) en 20 ml de CCl_4 /acetonitrilo 1:1 a temperatura ambiente y la mezcla se mantiene bajo agitación durante 3 horas, se monitorea la reacción por CCD. La solución se concentra a la mitad del volumen a presión reducida, se agrega CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se separa y se evapora a sequedad. El material crudo se trata con dietiléter y el precipitado se filtra. El dietiléter se evapora a presión reducida y el material crudo resultante se purifica por cromatografía en columna lo que proporciona 4-(2-cloroetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (0,8 g, 4,05 mmol, 43 %, aceite). (ESI-EM m/z 198 ($\text{M}+\text{H}$)⁺).

Una mezcla de 4-(2-cloroetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (0,1 g, 0,5 mmol), N-metil-N-bencilamina (0,07 g, 0,5 mmol), K_2CO_3 (0,20 g, 1,45 mmol) y una cantidad catalítica de NaI en 5 ml de DMF se calienta a 110 °C durante la noche. El disolvente se separa a presión reducida, se agrega dietiléter al residuo y se lava con agua. La fase orgánica se seca y evapora a presión reducida y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna lo que proporciona N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina (0,04 g, 0,14 mmol, 28 % aceite). (ESI-EM m/z 283 ($\text{M}+\text{H}$)⁺).

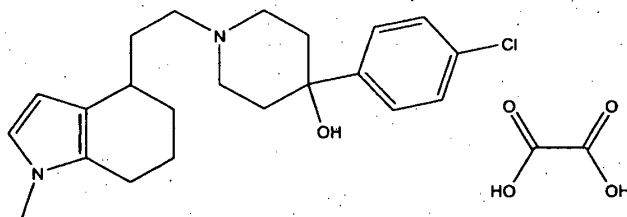
Se prepara oxalato de N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina a partir de una solución de N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina en acetona con un exceso ligero de $\text{HO}_2\text{CCO}_2\text{H}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Se obtiene un sólido ligeramente rosáceo. p.f. = 123-125 °C. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,37 (m, 1H), 1,65-2,13 (m, 5H), 2,49 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 5,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 5H).

Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-1-(2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etil)piperidin-4-ol



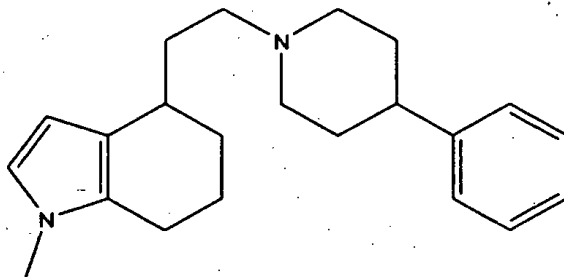
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (m, 1H), 1,46-2,16 (m, 9H), 2,46-3,06 (m, 7H), 3,20 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 5,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), (54 %, aceite).

Ejemplo 3: oxalato de 4-(4-clorofenil)-1-(2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etil)piperidin-4-ol

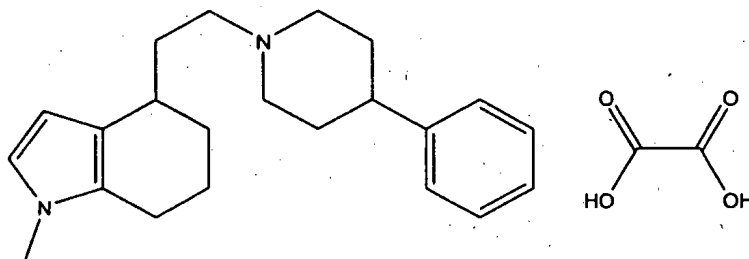


(p.f. = 154-155 °C, sólido ligeramente rosáceo).

Ejemplo 4: 1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol



(5,8 %, aceite).

Ejemplo 5: oxalato de 1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol

(p.f. = 86-90 °C, 75 %, sólido de color crema).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

- 5 Algunos compuestos representativos de la invención se prueban para determinar su actividad como inhibidores sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguen los siguientes protocolos:

Sigma-1

La preparación de membrana de cerebro y los análisis de unión del receptor σ -1 se realizan como se ha descrito (DeHaven-Hudkins et al., 1992) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizan cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4 con un equipo Kinematica Polytron PT 300 a 15000 rpm durante 30 segundos. El homogeneizado se centrifuga a 1.000 g durante 10 minutos a 4 °C y los sobrenadantes se recolectan y se centrifugan nuevamente a 48000 g durante 15 minutos a 4 °C. El sedimento se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incuban a 37 °C durante 30 minutos y se centrifugan a 48000 g durante 20 minutos a 4 °C. Después de esto el sedimento se resuspende en amortiguador Tris-HCl fresco (50 mM, pH 7,4) y se almacena en hielo hasta que se utiliza.

Cada tubo de ensayo contiene 10 μ l de [3 H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 mM), 900 μ l de suspensión de tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración de tejido final de aproximadamente 30 mg de tejido en peso neto/ml. Se define la unión no específica por la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Todos los tubos se incuban a 37 °C durante 150 minutos antes de la finalización de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente humedecido en una solución de polietilenimina 0,5 % durante al menos 1 h]. Los filtros después se lavan cuatro veces con 4 ml de amortiguador Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Después de la adición de la combinación de centelleo se permite que las muestras se equilibren durante la noche. Se determina la cantidad de radioactividad unida por espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinan por el procedimiento de Lowry et al. (1951).

Sigma-2

Se realizan los estudios de unión del receptor σ 2 (Radesca et al., 1991) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizan cerebros de ratones en los que se ha suprimido la expresión del receptor sigma tipo 1 (σ 1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo, pH 7,4 que contiene sacarosa 320 mM (amortiguador tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 carreras a 500 rpm). Los homogeneizados después se centrifugan a 1000 g durante 10 minutos a 4 °C y se guardan los sobrenadantes. Se resuspenden los sedimentos al someter a remolino en 2 ml/g de amortiguador tris-sacarosa enfriado con hielo y se centrifugan nuevamente a 1000 g durante 10 min. Los sobrenadantes de 1000 g combinados se centrifugan a 31,000 g durante 15 minutos a 4 °C. Los sedimentos se resuspenden al someter a remolino en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4 y la suspensión se mantiene a 25 °C durante 15 minutos. Después de centrifugación a 31,000 g durante 15 minutos las pellas se resuspenden en homogeneización suave en Potter Elvehjem hasta un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.

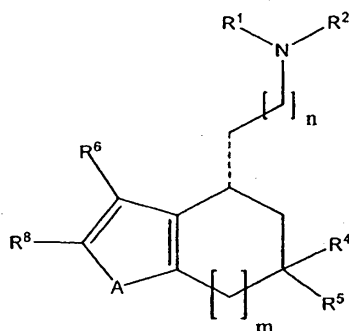
Los tubos de ensayo contienen 10 μ l de [3 H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 μ l de la suspensión de tejido (5,3 ml/g en Tris/HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de análisis final de 0,5 ml. La unión no específica se define por la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Todos los tubos se incuban a 25 °C durante 120 minutos antes de la finalización de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente humedecidos en una solución de polietilenimina 0,5 % durante al menos 1 hora]. Los filtros se lavan tres veces con volúmenes de 5 ml de amortiguador Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Después de la adición de combinación de centelleo se permite que las muestras se equilibren durante la noche. Se determina la cantidad de radioactividad unida por espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinan las concentraciones de proteína por el procedimiento de Lowry et al. (1951).

Referencias

- DeHaven-Hudkins, D. L., L. C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, **1992**, "Characterization of the binding of [³H](+)-pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.
- 5 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-pirrolidinyl)cyclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands, *J. Med. Chem.* 34, 3065-3074.
- 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 L.I., 2003, Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (Sigma 1) knockout mice, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 18, 2188-2196.
- 10 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, 265.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I),



(I)

en la que

- 5 A representa un grupo NR^3 ;
 m es seleccionado de 0, 1, 2;
 n es seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4;
 la línea discontinua ----- representa un enlace sencillo o doble;
 10 R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado en el que el grupo arilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^7$; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$; un grupo $(\text{SO}_2)-\text{R}^7$; un grupo NR^7R^{7a} ; un grupo $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^{7a}$; un grupo $\text{O}-\text{R}^7$;
 20 o
 25 forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, un grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo monocíclico, opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituido opcionalmente y/o unido mediante grupos alquilenos lineales y/o está unido opcionalmente a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;
 30 t es seleccionado de 0, 1, 2 o 3;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclico o policíclico al menos monosustituidos; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; y opcionalmente un grupo heterociclilo al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos, al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, en el que el grupo cicloalquilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo arilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico;
 35 R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un

grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado;

o

5 forman juntos un sistema de anillo opcionalmente al menos monosustituido de 3 a 6 miembros;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo

10 opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

R^7 y R^{7a} , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado;

15 un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado;

20 R^8 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado;

25 un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado;

con las condiciones de que

si R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^8 es CH_2OH , R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, una

30 pirrolidina no sustituida;

si R^3 es H, m y n son cada uno 1, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo y R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno, R^1 y R^2 no pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, una pirrolidina no sustituida;

si R^3 es H, m y n son cada uno 1, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo, y R^1 y R^2 forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un , una pirrolidina no sustituida, R^8 no puede ser $CH=Het$, siendo Het una 1,3-dihidroindol-2-ona sustituida con fenilo;

35 si R^3 es H, m es 1, n es 0, R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son hidrógeno, y la línea discontinua ----\-- representa un enlace doble, uno de R^1 o R^2 no puede ser hidrógeno, cuando el otro es $C(O)$ -ciclohexilo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos,

en los que el radical o grupo cicloalquilo se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados, pero no aromáticos (sin ningún heteroátomo en el anillo), que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos,

45 en los que un radical o grupo alquilo son hidrocarburos saturados e insaturados, lineales o ramificados, que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos, y

en los que en relación con el grupo alquilo o alifático, a menos que se defina de otro modo, el término sustituido significa el reemplazo de al menos un radical hidrógeno, por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH,

en los que en relación con arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, se entiende que sustituido significa, a menos que se defina lo contrario, la sustitución del sistema de anillo del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO_2 , COOH; NR_xR_y , siendo R_x y R_y independientemente H o alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo C_{1-6} - (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo

55 -C(O)-alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados porque**

60 A representa un grupo NR^3 ;

m es seleccionado de 0, 1, 2;

n es seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4;

t es seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo o doble;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, en el que el grupo arilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo $(C=O)-R^7$; un grupo $(C=O)-O-R^7$; un grupo $(SO_2)-R^7$; un grupo NR^7R^{7a} ; un grupo $(C=O)-NR^7R^{7a}$; un grupo $O-R^7$;

O

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, un grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo, opcionalmente al menos monosustituido y al menos monocíclico, que está condensado y/o unido mediante grupos alquilenos lineales con un sistema de anillos, monocíclico o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o está unido opcionalmente mediante a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillos monocíclico o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido;

R^3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático, opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo, monocíclico o policíclico, al menos monosustituidos; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos, al menos monosustituidos; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido que opcionalmente está condensado a otros sistemas de anillo, monocíclicos o policíclicos, al menos monosustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo, opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, en el que el grupo cicloalquilo puede opcionalmente estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-arilo, opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo arilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado, en el que el grupo heterociclilo opcionalmente puede estar al menos monosustituido y/o condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado;

R^7 y R^{7a} , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado;

R^8 representa un átomo de hidrógeno; F, Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o

diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizados porque**

A representa un grupo NR^3 ;

m es seleccionado de 0, 1, 2;

n es seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo o doble;

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} no ramificado o ramificado,

sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH,

OH o CF_3 ; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con

sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un

grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente

entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al

menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br,

I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo

opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo

que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, que opcionalmente está

al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl,

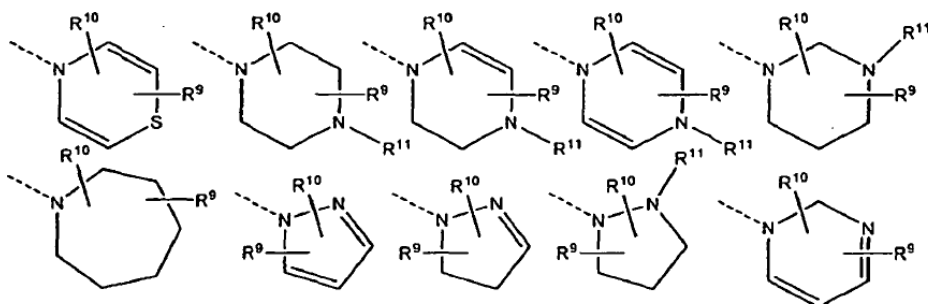
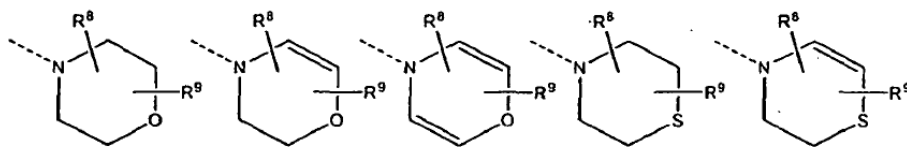
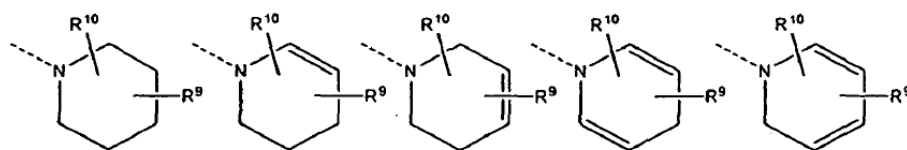
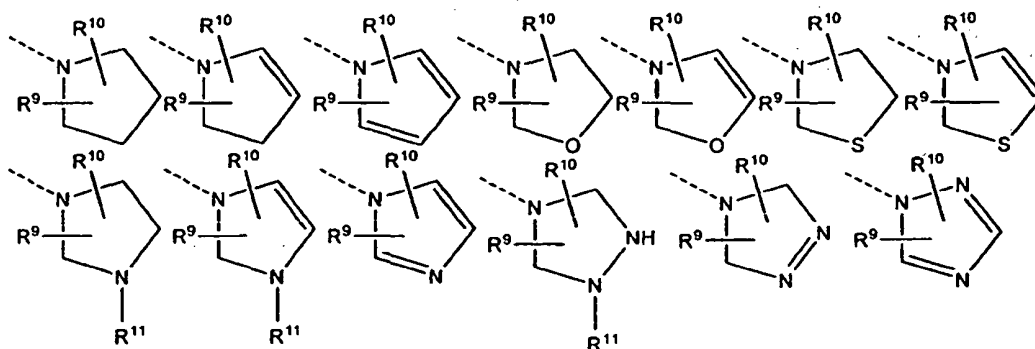
Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos

monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 ,

SH, OH o CF_3 ;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo que al menos contiene un heteroátomo, monocíclico, al menos monosustituido, seleccionado del grupo que consiste en:



que opcionalmente está condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o que opcionalmente está unido a través de una unión espirocíclica a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

R³ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹, R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸, R⁸⁹, R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸, R⁹⁹, R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³, R¹⁰⁴, R¹⁰⁵, R¹⁰⁶, R¹⁰⁷, R¹⁰⁸, R¹⁰⁹, R¹¹⁰, R¹¹¹, R¹¹², R¹¹³, R¹¹⁴, R¹¹⁵, R¹¹⁶, R¹¹⁷, R¹¹⁸, R¹¹⁹, R¹²⁰, R¹²¹, R¹²², R¹²³, R¹²⁴, R¹²⁵, R¹²⁶, R¹²⁷, R¹²⁸, R¹²⁹, R¹³⁰, R¹³¹, R¹³², R¹³³, R¹³⁴, R¹³⁵, R¹³⁶, R¹³⁷, R¹³⁸, R¹³⁹, R¹⁴⁰, R¹⁴¹, R¹⁴², R¹⁴³, R¹⁴⁴, R¹⁴⁵, R¹⁴⁶, R¹⁴⁷, R¹⁴⁸, R¹⁴⁹, R¹⁵⁰, R¹⁵¹, R¹⁵², R¹⁵³, R¹⁵⁴, R¹⁵⁵, R¹⁵⁶, R¹⁵⁷, R¹⁵⁸, R¹⁵⁹, R¹⁶⁰, R¹⁶¹, R¹⁶², R¹⁶³, R¹⁶⁴, R¹⁶⁵, R¹⁶⁶, R¹⁶⁷, R¹⁶⁸, R¹⁶⁹, R¹⁷⁰, R¹⁷¹, R¹⁷², R¹⁷³, R¹⁷⁴, R¹⁷⁵, R¹⁷⁶, R¹⁷⁷, R¹⁷⁸, R¹⁷⁹, R¹⁸⁰, R¹⁸¹, R¹⁸², R¹⁸³, R¹⁸⁴, R¹⁸⁵, R¹⁸⁶, R¹⁸⁷, R¹⁸⁸, R¹⁸⁹, R¹⁹⁰, R¹⁹¹, R¹⁹², R¹⁹³, R¹⁹⁴, R¹⁹⁵, R¹⁹⁶, R¹⁹⁷, R¹⁹⁸, R¹⁹⁹, R²⁰⁰, R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷, R²⁰⁸, R²⁰⁹, R²¹⁰, R²¹¹, R²¹², R²¹³, R²¹⁴, R²¹⁵, R²¹⁶, R²¹⁷, R²¹⁸, R²¹⁹, R²²⁰, R²²¹, R²²², R²²³, R²²⁴, R²²⁵, R²²⁶, R²²⁷, R²²⁸, R²²⁹, R²³⁰, R²³¹, R²³², R²³³, R²³⁴, R²³⁵, R²³⁶, R²³⁷, R²³⁸, R²³⁹, R²⁴⁰, R²⁴¹, R²⁴², R²⁴³, R²⁴⁴, R²⁴⁵, R²⁴⁶, R²⁴⁷, R²⁴⁸, R²⁴⁹, R²⁵⁰, R²⁵¹, R²⁵², R²⁵³, R²⁵⁴, R²⁵⁵, R²⁵⁶, R²⁵⁷, R²⁵⁸, R²⁵⁹, R²⁶⁰, R²⁶¹, R²⁶², R²⁶³, R²⁶⁴, R²⁶⁵, R²⁶⁶, R²⁶⁷, R²⁶⁸, R²⁶⁹, R²⁷⁰, R²⁷¹, R²⁷², R²⁷³, R²⁷⁴, R²⁷⁵, R²⁷⁶, R²⁷⁷, R²⁷⁸, R²⁷⁹, R²⁸⁰, R²⁸¹, R²⁸², R²⁸³, R²⁸⁴, R²⁸⁵, R²⁸⁶, R²⁸⁷, R²⁸⁸, R²⁸⁹, R²⁹⁰, R²⁹¹, R²⁹², R²⁹³, R²⁹⁴, R²⁹⁵, R²⁹⁶, R²⁹⁷, R²⁹⁸, R²⁹⁹, R³⁰⁰, R³⁰¹, R³⁰², R³⁰³, R³⁰⁴, R³⁰⁵, R³⁰⁶, R³⁰⁷, R³⁰⁸, R³⁰⁹, R³¹⁰, R³¹¹, R³¹², R³¹³, R³¹⁴, R³¹⁵, R³¹⁶, R³¹⁷, R³¹⁸, R³¹⁹, R³²⁰, R³²¹, R³²², R³²³, R³²⁴, R³²⁵, R³²⁶, R³²⁷, R³²⁸, R³²⁹, R³³⁰, R³³¹, R³³², R³³³, R³³⁴, R³³⁵, R³³⁶, R³³⁷, R³³⁸, R³³⁹, R³⁴⁰, R³⁴¹, R³⁴², R³⁴³, R³⁴⁴, R³⁴⁵, R³⁴⁶, R³⁴⁷, R³⁴⁸, R³⁴⁹, R³⁵⁰, R³⁵¹, R³⁵², R³⁵³, R³⁵⁴, R³⁵⁵, R³⁵⁶, R³⁵⁷, R³⁵⁸, R³⁵⁹, R³⁶⁰, R³⁶¹, R³⁶², R³⁶³, R³⁶⁴, R³⁶⁵, R³⁶⁶, R³⁶⁷, R³⁶⁸, R³⁶⁹, R³⁷⁰, R³⁷¹, R³⁷², R³⁷³, R³⁷⁴, R³⁷⁵, R³⁷⁶, R³⁷⁷, R³⁷⁸, R³⁷⁹, R³⁸⁰, R³⁸¹, R³⁸², R³⁸³, R³⁸⁴, R³⁸⁵, R³⁸⁶, R³⁸⁷, R³⁸⁸, R³⁸⁹, R³⁹⁰, R³⁹¹, R³⁹², R³⁹³, R³⁹⁴, R³⁹⁵, R³⁹⁶, R³⁹⁷, R³⁹⁸, R³⁹⁹, R⁴⁰⁰, R⁴⁰¹, R⁴⁰², R⁴⁰³, R⁴⁰⁴, R⁴⁰⁵, R⁴⁰⁶, R⁴⁰⁷, R⁴⁰⁸, R⁴⁰⁹, R⁴¹⁰, R⁴¹¹, R⁴¹², R⁴¹³, R⁴¹⁴, R⁴¹⁵, R⁴¹⁶, R⁴¹⁷, R⁴¹⁸, R⁴¹⁹, R⁴²⁰, R⁴²¹, R⁴²², R⁴²³

R⁶ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado saturado; un grupo alquil-heterociclico opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado saturado;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, ramificado o no ramificado, saturado;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un halógeno; un OR⁷; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituído, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituído; un radical arilo opcionalmente al menos monosustituído; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituído; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituído, lineal o ramificado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituído, lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituído, lineal o ramificado;

^o
R⁹ y R¹⁰, que se unen al mismo miembro en el anillo, forman junto con este miembro del anillo un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

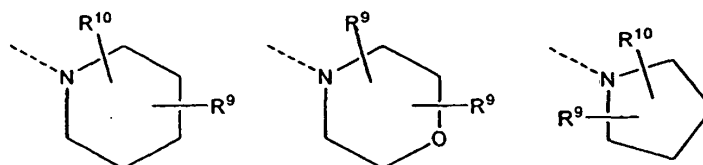
^o
R⁹ y R¹⁰, que se unen a miembros de anillos vecinos diferentes; forman junto con estos miembros de anillo, un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

R¹¹ representa hidrógeno; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un radical arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado;

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

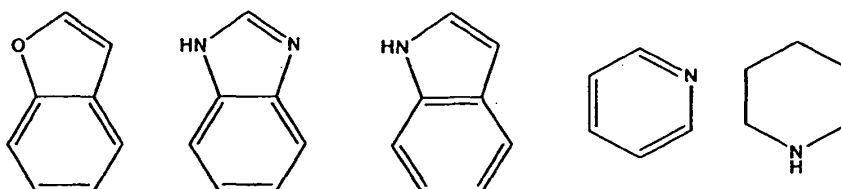
4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados porque** R¹ y R², idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo arilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo heterociclilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-heterociclilo, ramificado o no ramificado que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

^o
forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, un grupo heterociclilo que al menos contiene un heteroátomo, al menos monocíclico, al menos monosustituido, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en:



R⁷ tiene el significado de acuerdo con la reivindicación 1;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un halógeno; un OR⁷; un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un radical arilo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo o naftilo; un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido preferentemente seleccionado del grupo que consiste en:

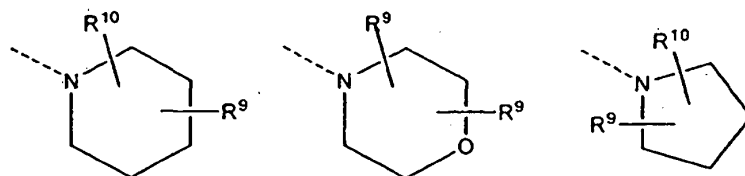


un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificado;

^o
R⁹ y R¹⁰, que se unen al mismo miembro en el anillo, forman junto con este miembro en el anillo un sistema de anillo espiro opcionalmente al menos monosustituido que preferentemente está en posición meta, orto o para;

^o
 R^9 y R^{10} , al unirse a miembros del anillo vecinos diferentes, forman junto con estos miembros del anillo, un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente al menos monosustituido.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque** R^1 y R^2 forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, un grupo heterocíclico que contiene al menos un heteroátomo, al menos monocíclico, al menos monosustituido, seleccionado del grupo que consiste en:

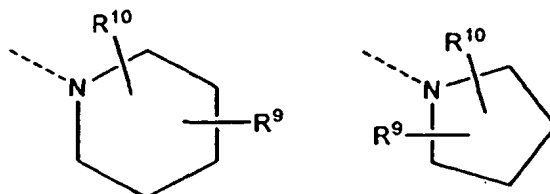


- y R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, son seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , CH_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} (CO)-O-metilo, CO_2H , oxo; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo benzofurano opcionalmente al menos monosustituido; un grupo benzoimidazol opcionalmente al menos monosustituido; un grupo indol opcionalmente al menos monosustituido; un grupo piridina opcionalmente al menos monosustituido; o **caracterizados porque** R^9 y R^{10} forman junto con el átomo de nitrógeno que forma puente, un compuesto espiro al menos monosustituido, que está opcionalmente sustituido con oxo y/o está opcionalmente unido a diferentes miembros de anillo adyacentes; forman junto con estos miembros del anillo, un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados porque** R^9 y R^{10} están preferentemente en posición para, meta u orto.
7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados porque** m es seleccionado de 0 o 1, preferentemente 1.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque**
 A representa un grupo NR^3 ;
 m es seleccionado de 1;
 n es seleccionado de 1, 2;
 la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;
 R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

^o
 forman, junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, un grupo heterocíclico, grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:



- R^3 representa un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;
- R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;
- R^6 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;
- R^8 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilmetoxi y etoxi, que opcionalmente están al menos monosustituidos con sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, son seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃; O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, seleccionados independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, seleccionados independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol o un grupo piridina;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo;

o **caracterizados porque**

A representa un grupo NR³;

m es seleccionado de 1;

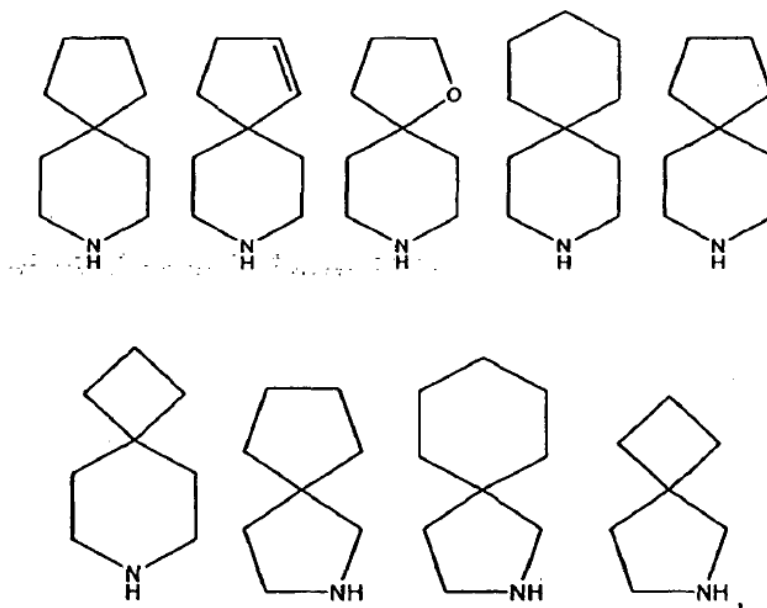
n es seleccionado de 1, 2;

la línea discontinua ----- representa un enlace sencillo;

R¹ y R², idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, ramificado o no ramificado seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo, que está opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, o CF₃;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma puente un grupo heterocíclico seleccionado preferentemente del grupo que consiste en:



que está opcionalmente sustituido con oxo y/o se une a diferentes miembros del anillo adyacentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

R³ representa un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, que está opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, que están opcionalmente al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, que están opcionalmente al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CN; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, que están opcionalmente al menos monosustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁹ y R¹⁰ son seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂,

CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, seleccionados independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, seleccionados independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol; un grupo piridina; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque**

A representa un grupo NR³;

m es seleccionado de 1;

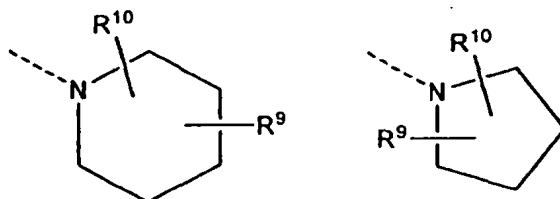
n es seleccionado de 1, 2;

la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;

R¹ y R², idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que es seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo heterociclilo, grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:



R³ representa un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo y ciclohexilo que opcionalmente están al menos monosustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno;

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, son seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃; O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, con sustituyentes en posición orto, meta o para, seleccionados independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido con sustituyentes en posición orto, meta o para, seleccionados independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CF₃, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O-CH₃, alquilo C₁₋₄, (CO)-O-metilo, CO₂H; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol o un grupo piridina;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque**

A representa un grupo NR³;

m es seleccionado de 1;

n es seleccionado de 1, 2;

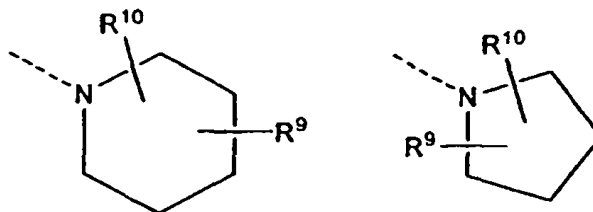
la línea discontinua ---- representa un enlace sencillo;

R¹ y R², idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo, no ramificado o ramificado, sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, preferentemente bencilo o fenetilo, que opcionalmente está al menos monosustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH o CF₃;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, un grupo heterociclilo, grupo heterocíclico seleccionado

del grupo que consiste en:



R^3 representa metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, que opcionalmente están monosustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH o CF_3 ;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un átomo de hidrógeno;

R^8 representa un átomo de hidrógeno;

R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, son seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituído con sustituyentes en posición orto, meta o para, seleccionados independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituído con sustituyentes en posición orto, meta o para, seleccionados independientemente de OH, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , CF_3 , O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-butilo, S-metilo, S-etilo, S-propilo, O- CH_3 , alquilo C_{1-4} , (CO)-O-metilo, CO_2H ; un grupo naftilo; un grupo benzofurano; un grupo benzoimidazol; un grupo indol o un grupo piridina;

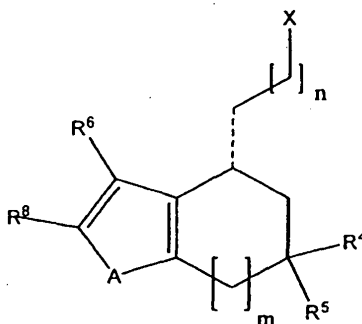
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente del mismo,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

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que los compuestos son seleccionados del grupo que consiste en:

- ♦ oxalato de N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina,
- ♦ oxalato de 4-(4-clorofenil)-1-(2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etil)piperidin-4-ol,
- ♦ oxalato de 1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol,
- ♦ N-bencil-N-metil-2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etanamina,
- ♦ 4-(4-clorofenil)-1-(2-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-il)etil)piperidin-4-ol,
- ♦ 1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol,

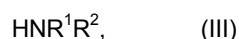
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, u otra sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

12. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), por acoplamiento de los compuestos de fórmula general (II),



(II)

en la que X es preferentemente cloro o bromo, R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III),



en la que R^1 y R^2 tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

13. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, estando dicho compuesto opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

14. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado porque** la enfermedad comprende diarrea, trastornos de lipoproteínas, migraña, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y disbetalipoproteinemia, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer o condiciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes; o **caracterizado porque** la enfermedad comprende dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.