

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 004**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007 E 07724754 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2029537**

54 Título: **Compuestos bicíclicos de tetrahidropirrol**

30 Prioridad:

28.04.2006 EP 06384010

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

03.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PERICAS-BRONDO, MIGUEL ÁNGEL;
TORRENS-JOVER, ANTONIO;
YENES-MÍNGUEZ, SUSANA;
GARCÍA GRANDA, CARMEN y
CUEVAS CORDOBÉS, FÉLIX**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 573 004 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos de tetrahidropirrol

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

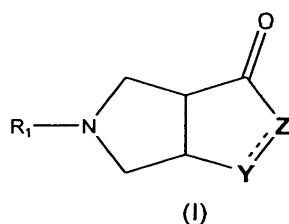
35 Recientemente se ha encontrado que el receptor sigma-1 puede estar implicado en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (Uchida y col., Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13:1062-1066).

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

40 Dicho objeto se logró proporcionando compuestos bicíclicos sustituidos de tetrahidropirrolidina de fórmula general (I) dada a continuación, sus estereoisómeros, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes de los mismos.

45 Los ciclopenta[c]piroles bicíclicos se han descrito como útiles en el tratamiento de infecciones víricas y bacterianas en el documento WO2004/013117, y pueden usarse también como neurolépticos, como se demostró en el documento WO95/15327, y como antagonistas de excitación del receptor de aminoácidos, como se describe en el documento EP0648762 A2.

Por lo tanto un aspecto amplio de la presente divulgación se refiere a compuestos bicíclicos sustituidos de tetrahidropirrolidina de fórmula general (I)



en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos opcionalmente al menos mono-sustituido mono- o policíclico; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos opcionalmente al menos mono-sustituido mono- o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos al menos monosustituido mono o policíclico; un grupo benzhidrilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo (C=O)-R²; un grupo (C=O)-OR³; un grupo (SO₂)-R⁴; un grupo (C=O)-NR^{5a};

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

en caso de que Z e Y sean (Y=Z), Y representa CH y Z representa C-R⁶; C-CHR⁷R^{7a}; un grupo C-(C=O)-R⁸; un grupo C-CH₂(SO₂)-R⁹; un grupo C-CH₂(SO₂)-NR^{10a}; o un grupo C-(C=O)-NR^{10a};

en caso de que Z e Y sean (Y-Z), Y representa CH₂; C-R¹¹R¹²; un grupo CH-(C=O)-R¹⁶; un grupo CH-(SO₂)-R¹⁷; un grupo CH-(SO₂)-NR^{18a}; o un grupo CH-(C=O)-NR^{18a} y Z representa CH-R⁶; CH-CHR⁷R^{7a}; un grupo CH-(C=O)-R⁸; un grupo CH-CH₂(SO₂)-R⁹; un grupo CH-CH₂(SO₂)-NR^{10a}; o un grupo CH-(C=O)-NR^{10a};

R², R³, R⁴, y R⁶ representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo se condensa opcionalmente con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido;

R⁵, R^{5a}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido;

R⁷, R^{7a}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-

sustituido;

R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicliilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterocicliilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterocicliilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido;

R^{10} , R^{10a} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicliilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterocicliilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterocicliilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido;

R^{11} y R^{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicliilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterocicliilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterocicliilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo $-(SO_2)-R^{13}-$; o un grupo $-NR^{14}R^{15}-$;

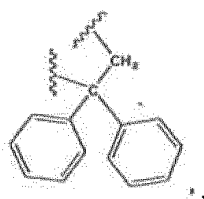
R^{18} y R^{18a} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicliilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterocicliilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterocicliilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido;

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

En este contexto se prefiere, si se cumplen una, más o la totalidad de las condiciones siguientes:

con las condiciones de que

- si Z e Y representan $(CH=CH)$, R^1 no puede representar un grupo bencilo;
- si Z e Y representan

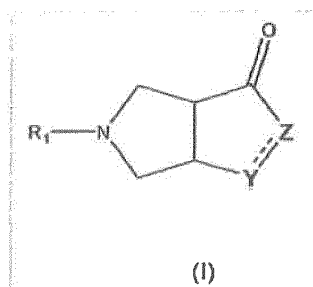


R¹ no puede ser un grupo -(C=O)-O-*terc*-butilo, ni un grupo 1-(2-metoxifenil)etan-2-ona-2-ilo;

y/o

- 5
- si Z e Y representan (CH₂-CH₂), R¹ no puede representar un átomo de hidrógeno; un grupo alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo; un grupo bencilo no sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo; un grupo arilo sustituido que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos sustituido insaturado; un grupo -(C=O)-O-bencilo.

La presente invención se refiere a compuestos bicíclicos de tetrahidropirrol de fórmula general (I)



10 en la que

R¹ representa

15 un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o del grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SO₂R', NHR', NR'R'' con lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo benzhidrilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH o SH;

20 en la que el enlace entre Z e Y es saturado (Y-Z), representando Y CH₂; C-R¹¹R¹²; y representando Z CH-R⁶; o en la que el enlace entre Z e Y es insaturado (Y=Z), representando Y CH y representando Z un grupo C-R⁶;

R⁶ representa

25 un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en un F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂;

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄; un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R'' con lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

30 un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o del grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' con lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; o

35 trimetilsililo

R¹¹ representa hidrógeno;

R¹² representa hidrógeno; un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al

- menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo C₄₋₈ saturado o mono-insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo C₄₋₈ saturado o mono-insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido;
- 5 en la que, si no se define de otra manera, los sustituyentes de los grupos alquil-arilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆,
- 10 en la que, si no se define de otra manera, los sustituyentes de los grupos alifáticos C₁₋₆, los radicales alcoxi C₁₋₆, los grupos cicloalquilo C₄₋₈, los grupos alquil-cicloalquilo C₄₋₈ y los grupos heteroarilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' con lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,
- 15 en la que, si no se define de otra manera, los sustituyentes de los grupos arilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R'' con lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,
- 20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos,
- en la que, si no se define de otra manera, los grupos alquilo se seleccionan de alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₁₀ y alquilo C₁₋₁₈,
- 25 en la que los grupos arilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antraceniilo; en la que los grupos heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, benzimidazol, carbazol y quinazolina.
- 30 La frase "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la presente invención a través de la cual son ligandos particularmente selectivos para los receptores Sigma lo que implica que el compuesto de fórmula (I), descrito en la presente invención, puede utilizarse como un modelo para probar otros compuestos como ligandos de sigma, por ejemplo, unos ligandos radiactivos que se reemplazan, y también pueden utilizarse para modelar las acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.
- 35 El término "sal" se debe entender que significa cualquier forma del compuesto activo utilizado de acuerdo con la presente invención en el cual adquiere una forma iónica o está cargado y se acopla a un contra-ion (un catión o un anión) o está en solución. Por esto también deben entenderse los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se complejan a través de interacciones iónicas.
- 40 La frase "sal fisiológicamente aceptable" significa en el contexto de la presente invención cualquier sal que se tolera fisiológicamente (la mayor parte del tiempo significa que no es tóxica, especialmente no causada por un contra-ion) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento especialmente si se utiliza en o se aplica a humanos y/o mamíferos.
- 45 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de la presente invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la presente invención - habitualmente un ácido (desprotonado) - como un anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, el cual se tolera fisiológicamente - especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos se prefieren particularmente, y también aquellas con NH₄, pero en particular sales (mono)- o (di)-sódicas, (mono)- o (di)potásicas, de magnesio o de calcio.
- 50 Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y en el contexto de la presente invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la presente invención - habitualmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno - como el catión con al menos un anión los cuales se toleran fisiológicamente - especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Por esto se entiende en particular, en el contexto de la presente invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos los cuales se toleran fisiológicamente - especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.
- 55

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma cristalina o bien como compuestos libres o como solvatos y se entiende que estas formas estén dentro del ámbito 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 la presente invención ha de entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en el cual este compuesto se ha unido a él a través de una unión no covalente a otra molécula (más probablemente un disolvente solar) especialmente incluyendo hidratos y alcoholatos, por ejemplo metalonato.

El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o un sistema de anillos está unido a otro anillo o sistema de anillos, por lo que los términos "anillado" o "anulado" también se usan por los expertos en la materia para designar este tipo de unión.

La frase "sistema de anillos" de acuerdo con la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que están opcionalmente al menos mono-sustituídos. Dichos sistemas de anillos pueden condensarse a otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

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

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

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

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

Los grupos/radicales ciclilo, como se definen en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclico saturado, insaturado o aromático, que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que están opcionalmente al menos mono-sustituídos. Los grupos ciclilo comprenden preferentemente sistemas de anillos arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo y/o espiro.

Los grupos/radicales heterociclilo, como se definen en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclico saturado, insaturado o aromático que están opcionalmente al menos mono-sustituídos y que contienen al menos un heteroátomo como miembro del anillo. Los heteroátomos preferidos para estos grupos heterociclilos son N, S u O.

Los grupos/radicales alifáticos, como se denominan en la presente invención, están opcionalmente mono- o polisustituídos y pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, como se definen en la presente invención, incluyen radicales alqueno y alquino. Los grupos alifáticos saturados, como se definen en la presente invención, incluyen radicales alquilo. Los radicales alifáticos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen pero no se restringen a metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los sustituyentes preferidos para los radicales alifáticos, de acuerdo con la presente invención, son un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

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

En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o alquilo 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 C₁₋₁₈ 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, propilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también CHF_2 , CF_3 o CH_2OH , etc.

5 El término $(\text{CH}_2)_{3-6}$ se debe entender que significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $(\text{CH}_2)_{1-4}$ se debe entender que significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $(\text{CH}_2)_{4-5}$ se debe entender que significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, etc.

10 Los radicales cicloalquilo, como se denominan en la presente invención, se entiende que significan hidrocarburos cíclicos, saturados e insaturados (pero no aromáticos), que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono- o polisustituidos. En estos radicales, por ejemplo cicloalquilo C_{3-4} representa cicloalquilo C_3 o C_4 , cicloalquilo C_{3-5} representa cicloalquilo C_3 , C_4 o C_5 , etc. Con respecto al cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que opcionalmente al menos un átomo de carbono puede remplazarse por un heteroátomo, preferentemente S, N, P u O. Sin embargo, los cicloalquilos mono- o poliinsaturados, preferentemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo, también caen en particular bajo el término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Además, cicloalquilo C_{3-4} representa cicloalquilo C_3 o C_4 , cicloalquilo C_{3-5} representa cicloalquilo C_3 , C_4 o C_5 , cicloalquilo C_{3-6} representa cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 o C_6 , cicloalquilo C_{3-7} representa cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 o C_7 , cicloalquilo C_{3-8} representa cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 o C_8 , cicloalquilo C_{4-5} representa cicloalquilo C_4 o C_5 , cicloalquilo C_{4-6} representa cicloalquilo C_4 , C_5 o C_6 , cicloalquilo C_{4-7} representa cicloalquilo C_4 , C_5 , C_6 o C_7 , cicloalquilo C_{5-6} representa cicloalquilo C_5 o C_6 y cicloalquilo C_{5-7} representa cicloalquilo C_5 , C_6 o C_7 .

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

25 Los radicales cicloalquilo, como se definen en la presente invención, están opcionalmente mono- o polisustituidos por sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , oxo, $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$ por el que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado.

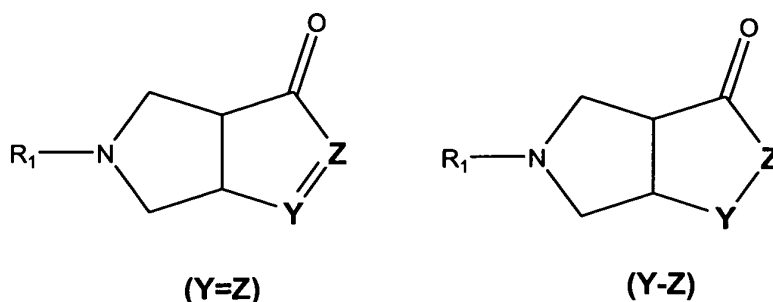
30 Un radical arilo, como se denomina en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en sólo uno de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos por sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , oxo, $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{N}(\text{C}=\text{O})-\text{OR}'$, NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen, pero no se restringen a, radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antraceno, que pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, si no se define lo contrario.

40 Un radical alquil-arilo, como se define en la presente invención, comprende una cadena de alquilo, lineal o ramificada, opcionalmente al menos mono-sustituida que está unida a un grupo arilo, tal como se definió anteriormente. Un radical alquil-arilo preferido es un grupo bencilo, en el que la cadena de alquilo está opcionalmente ramificada o sustituida. Los sustituyentes preferidos para los radicales alquil-arilo, de acuerdo con la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, SO_2 , CF_3 , carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, alquilo C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6} .

45 Un radical heteroarilo se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y que pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos por sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , oxo, $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen, pero no se restringen a, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.

55 Un radical alquil-heteroarilo (o alquil-heterociclilo), como se define en la presente invención, comprende una cadena alquilo lineal o ramificada, opcionalmente al menos mono-sustituida la cual se une a un grupo heteroarilo (heterociclilo), como se define anteriormente.

Con respecto a los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, Z e Y pueden formar un enlace insaturado ($\text{Y}=\text{Z}$) o saturado ($\text{Y}-\text{Z}$) que se ilustra a continuación.



Un aspecto amplio de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, en la que

5 R^1 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo benzhidrilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo $(C=O)-R^2$; un grupo $(C=O)-OR^3$; un grupo $(SO_2)-R^4$; un grupo $(C=O)-NR^5R^{5a}$;

10 en la que el enlace entre Z e Y es insaturado ($Y=Z$), representando Y CH y representando Z $C-R^6$; $C-CHR^7R^{7a}$; un grupo $C-(C=O)-R^8$; un grupo $C-CH_2(SO_2)-R^9$; un grupo $C-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$, o un grupo $C-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$;

15 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{10a} , tienen el significado como se definió anteriormente.

20 En este contexto, se prefiere si se aplica la siguiente condición:

con la condición de que si Z representa un grupo CH, R^1 no puede representar un grupo bencilo.

Otro amplio aspecto de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, en la que

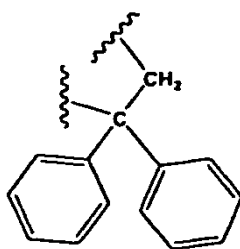
25 R^1 representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo benzhidrilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo $(C=O)-R^2$; un grupo $(C=O)-OR^3$; un grupo $(SO_2)-R^4$; un grupo $(C=O)-NR^5R^{5a}$;

30 en la que el enlace entre Z e Y es saturado ($Y-Z$), representando Y CH_2 ; $C-R^{11}R^{12}$; un grupo $CH-(C=O)-R^{16}$; un grupo $CH-(SO_2)-R^{17}$; un grupo $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$; o un grupo $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$ y representando Z $CH-R^6$; $CH-CHR^7R^{7a}$; un grupo $CH-(C=O)-R^8$; un grupo $CH-CH_2(SO_2)-R^9$; un grupo $CH-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$, o un grupo $CH-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$;

35 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{18a} tienen el significado como se definió anteriormente;

En este contexto se prefiere si se cumplen una, más o todas las siguientes condiciones:

45 con las condiciones de que si Z e Y representan



R¹ no puede ser un grupo -(C=O)-O-terc-butilo, ni un grupo 1-(2-metoxifenil)etan-2-ona-2-ilo; y/o si Z e Y representan (CH₂-CH₂), R¹ no puede representar un átomo de hidrógeno; un grupo alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un grupo cicloalquilo; un grupo bencilo no sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo; un grupo arilo sustituido que puede condensarse con un sistema de anillos insaturado sustituido; o un grupo -(C=O)-O-bencilo.

Otro amplio aspecto de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo benzhidrilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo (C=O)-R²; un grupo (C=O)-OR³; un grupo (SO₂)-R⁴; un grupo (C=O)-NR⁵R^{5a};

en la que el enlace entre Z e Y es insaturado (Y=Z), representando Y CH y representando Z C-R⁶; C-CHR⁷R^{7a}; un grupo C-(C=O)-R⁸; un grupo C-CH₂(SO₂)-R⁹; un grupo C-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a}, o un grupo C-(C=O)-NR¹⁰R^{10a};

R², R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R^{10a}, tienen el significado como se definió anteriormente; R⁶ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido.

Otro amplio aspecto de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno; un radical alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo benzhidrilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo (C=O)-R²; un grupo (C=O)-OR³; un grupo (SO₂)-R⁴; un grupo (C=O)-NR⁵R^{5a};

en la que el enlace entre Z e Y es saturado (Y-Z),

representando Y CH₂; C-R¹¹R¹²; un grupo CH-(C=O)-R¹⁶; un grupo CH-(SO₂)-R¹⁷; un grupo CH-(SO₂)-NR¹⁸R^{18a}, o un grupo CH-(C=O)-NR¹⁸R^{18a} y representando Z CH-R⁶; CH-CHR⁷R^{7a}; un grupo CH-(C=O)-R⁸; un grupo CH-CH₂(SO₂)-R⁹; un grupo CH-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a}, o un grupo CH-(C=O)-NR¹⁰R^{10a};

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^{5a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^9, R^{10}, R^{10a}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ y R^{18a} tienen el significado como se definió anteriormente;

R^6 representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo ciclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, , que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido;

R^{11} y R^{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo $-(SO_2)-R^{13}$, o un grupo $-NR^{14}R^{15}$, con la condición de que R^{11} y R^{12} no pueden representar al mismo tiempo un grupo fenilo o no pueden representar al mismo tiempo un átomo de hidrógeno.

Otro amplio aspecto de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, y que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo N-(C=O)O-terc-butilo, un grupo fenilo opcionalmente F, Cl, I, Br o CF_3 -sustituido, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, y que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$ por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo

alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo alquil-arilo en el que el grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo heterociclilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo benzhidrilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo (C=O)-R²; un grupo (C=O)-OR³; un grupo (SO₂)-R⁴; un grupo (C=O)-NR⁵R^{5a};

15 en la que el enlace entre Z e Y es insaturado (Y=Z), representando Y CH y representando Z C-R⁶; C-CHR⁷R^{7a}; un grupo C-(C=O)-R⁸; un grupo C-CH₂(SO₂)-R⁹; un grupo C-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a}; o un grupo C-(C=O)-NR¹⁰R^{10a}; R², R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R^{10a}, tienen el significado tal como se definió anteriormente; R⁶ tiene el significado tal como se definió anteriormente.

20 Otro amplio aspecto de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, en la que

R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo N-(C=O)O-terc-butilo, un grupo fenilo opcionalmente F, Cl, I, Br o CF₃-sustituido, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo heterociclilo está sustituido por uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo benzhidrido opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo (C=O)-R²; un grupo (C=O)-OR³; un grupo (SO₂)-R⁴; un grupo (C=O)-NR⁵R^{5a};

en la que el enlace entre Z e Y es saturado (Y-Z),

representando Y un C-R¹¹R¹²; un grupo CH-(C=O)-R¹⁶; un grupo CH-(SO₂)-R¹⁷; un grupo CH-(SO₂)-NR¹⁸R^{18a}; o un grupo CH-(C=O)-NR¹⁸R^{18a} y representando Z CH-R⁶; CH-CHR⁷R^{7a}; un grupo CH-(C=O)-R⁸; un grupo CH-CH₂(SO₂)-R⁹; un grupo CH-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a}; o un grupo CH-(C=O)-NR¹⁰R^{10a};

R⁶, R¹¹ y R¹² tienen el significado como se definió anteriormente;

R², R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^{10a}, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R^{18a} tienen el significado como se definió anteriormente.

Otro amplio aspecto de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente,

en la que

R², R³, y R⁴ representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-arilo en el que el grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-heterocíclico ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo heterocíclico está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂.

Otra realización preferida de la presente invención son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente,

en la que

R⁵ y R^{5a}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-arilo en el que el grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-heterocíclico ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo heterocíclico está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂.

Otro amplio aspecto de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente,

en la que

alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo heterociclilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂.

Todavía, otra realización preferida de la presente invención son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente,

en la que

R¹¹ y R¹², idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alcoxi C₁₋₆ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo heterociclilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo -(SO₂)-R¹³, o un grupo -NR¹⁴R¹⁵, con la condición de que R¹¹ y R¹² no pueden representar al mismo tiempo un grupo fenilo o no pueden representar al mismo tiempo un átomo de hidrógeno.

Todavía otro amplio aspecto de la presente divulgación son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente,

en la que

R¹⁸ y R^{18a}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alcoxi C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo heterociclilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂.

Una realización altamente preferida de la presente invención son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente,

en la que

R¹ representa un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente

- 5 sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo benzhidrilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH o SH; en la que el enlace entre Z e Y es insaturado (Y=Z), representando Y CH y representando Z un grupo C-R⁶;
- 10 R⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄; un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo alquil-arilo, en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 25 Una realización altamente preferida de la presente invención son compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, en la que

- 30 R¹ representa un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo benzhidrilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH o SH;
- 35

en la que el enlace entre Z e Y es saturado (Y-Z),

representando Y CH₂; C-R¹¹R¹²; y representando Z CH-R⁶;

- 40 R⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂; un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄; un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;
- 45 R¹¹ y R¹², idénticos o diferentes, representan un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos opcionalmente al menos mono-sustituido mono o policíclico; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; con la condición de que R¹¹ y R¹² no pueden representar al mismo tiempo un grupo fenilo o no pueden representar al mismo tiempo un átomo de hidrógeno;
- 50
- 55
- 60

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

5 También se prefieren mucho los compuestos de fórmula general (I), en la que:

R¹ representa

10 un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido;

15 un grupo benzhidrido, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH o SH;

en la que el enlace entre Z e Y es saturado (Y-Z), representando Y CH₂; C-R¹¹R¹²; y representando Z CH-R⁶;

o en la que el enlace entre Z e Y es insaturado (Y=Z), representando Y CH y representando Z un grupo C-R⁶;

R⁶ representa

20 un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂;

25 un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄; un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

30 un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; o

trimetilsililo,

35 R¹¹ y R¹² independientemente el uno del otro representan hidrógeno un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; con la condición de que R¹¹ y R¹² no pueden representar al mismo tiempo un grupo fenilo;

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

También se prefieren mucho los compuestos de fórmula general (I), en la que:

55 R¹ representa un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan

independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y en el que el grupo arilo puede condensarse con otro sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido;

5 un grupo benzhidrido, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH o SH;

en la que el enlace entre Z e Y es saturado (Y-Z), representando Y CH₂; C-R¹¹R¹²; y representando Z CH-R⁶;

o

en la que el enlace entre Z e Y es insaturado (Y=Z), representando Y CH y representando Z un grupo C-R⁶;

R⁶ representa

10 un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂;

15 un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄; un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

20 un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; o

trimetilsililo,

R¹¹ representa hidrógeno;

25 R¹² representa hidrógeno; un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi C₁₋₆, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo C₄₋₈ saturado o mono-insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo C₄₋₈ saturado o mono-insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heterociclilo opcionalmente al menos mono-sustituido; preferentemente representa un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido; o un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido;

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

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

[1] 2-bencil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

[2] 5-fenil-2-((S)-1-feniletíl)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

[3] 2-(4-metoxibencil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

[4] 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

45 [5] 2-bencil-5-(4-etilfenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

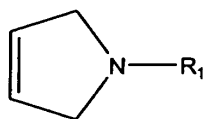
[6] 2-bencil-5-(2-clorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

[7] 2-bencil-5-(4-clorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

[8] 2-bencil-5-(3-clorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

[9] 2-bencil-5-(4-metoxifenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,

- [10] 2-bencil-5-(bifenil-4-il)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [11] 2-bencil-5-(4-terc-butilcarbamatefel)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [12] 2-bencil-5-butil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [13] 2-benzhidril-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- 5 [14] 2,5-dibencil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [15] 2-(4-fluorobencil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [16] 2-bencil-5-(trimetilsilil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [17] 2-bencil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [18] 2-bencil-5-terc-butil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- 10 [19] 2-bencil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [20] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-metil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(1H,2H,5H)-ona,
- [21] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-butil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(1H,2H,5H)-ona,
- [22] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-etil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [23] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-isopropil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- 15 [24] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-fenil-6-propil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [25] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-etil-5-(4-fluorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [26] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-propil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [27] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-butil-5-(4-fluorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [28] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- 20 [29] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5,6-dibutil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [30] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-butil-6-etil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [31] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-butil-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [32] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-butil-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [33] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-clorofenil)-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- 25 [34] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [35] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5,6-difenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [36] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-(3,5-dimetilfenil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [37] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-(4-metoxifenil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona; o
- [38] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-clorofenil)-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona;
- 30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 35 Un aspecto no reivindicado de la presente invención se refiere a un procedimiento para obtener compuestos bicíclicos de tetrahidropirrol sustituidos de fórmula general (Ia), caracterizados por que al menos un compuesto de pirrolina sustituido de fórmula general (II),

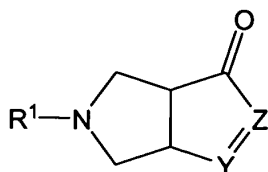


(II)

5 en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente, se hace reaccionar en presencia de un catalizador tal como por ejemplo Co₂(CO)₈, un disolvente apolar tal como por ejemplo DCE (dicloroetano) y un aditivo tal como por ejemplo DMSO a una temperatura de reflujo de entre 20 y 100 °C, preferentemente de entre 50 y 90 °C, más preferentemente de entre 80 y 90 °C, con un compuesto de fórmula general (III),



en la que Z representa un grupo CH-R⁶; un grupo CH-CHR^{7a}; un grupo CH-(C=O)-R⁸; un grupo CH-CH₂(SO₂)-R⁹; un grupo CH-CH₂(SO₂)-NR^{10a}; o un grupo CH-(C=O)-NR^{10a}, para dar compuestos de fórmula general (Ia),

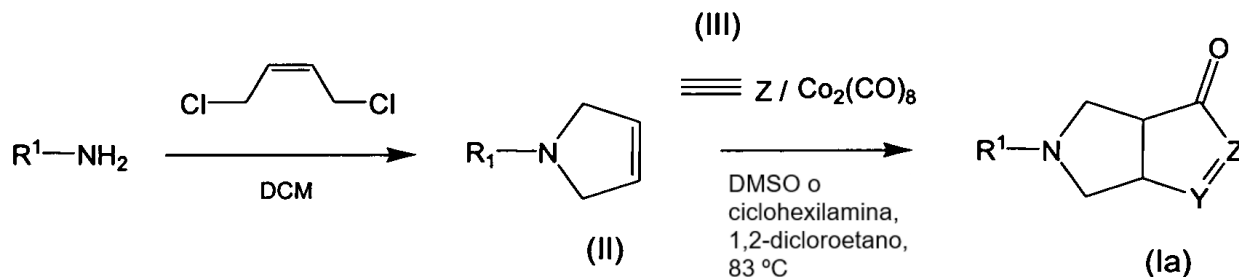


(Ia)

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

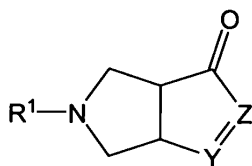
A continuación se da un esquema general para los compuestos de fórmula general (Ia) formando X e Y un enlace insaturado (Y=Z) en el esquema (I):

ESQUEMA (I)



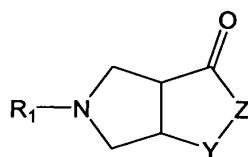
15 La síntesis de 3-pirrolinas 1-sustituidas de fórmula general (II) se conoce bien por los expertos en la materia y se describe por ejemplo en los documentos JP2001278857, JP2001270862, Synthetic Communications 1990, 20(2), 227-230, Synthetic Communications 2004, 34(23), 4421 o JP2005120067.

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



(Ia)

20 en la que R¹ tiene el significado como se ha descrito anteriormente, Z representa un grupo CH-R⁶; un grupo CH-CHR^{7a}; un grupo CH-(C=O)-R⁸; un grupo CH-CH₂(SO₂)-R⁹; un grupo CH-CH₂(SO₂)-NR^{10a}; o un grupo CH-(C=O)-NR^{10a} e Y representa un grupo CH, para dar un compuesto de fórmula general (Ib),



(Ib)

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

5 La realización de dicha reacción de adición 1,4 es bien conocida por los expertos en la materia y se lleva a cabo preferentemente en presencia de un catalizador tal como yoduro de cobre o Rh y un sustrato apolar tal como por ejemplo Et_2O o dioxano. Los reactivos en esta adicción 1,4 pueden ser metálicos o no metálicos. Preferentemente, los reactivos son metálicos.

10 Los ejemplos preferidos de reactivos metálicos son Y-Li e Y-Mg_x, en los que Y representa un grupo CH_2 ; un grupo $C-R^{11}R^{12}$; un grupo $CH-(C=O)-R^{16}$; un grupo $CH-(SO_2)-R^{17}$; un grupo $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$; o un grupo $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$; y x se refiere a la valencia de Mg, dependiendo del ligando Y. Otros ejemplos preferidos de reactivos metaloides son Y-B(OR)₂ (ácido borónico o boronatos), en los que Y representa un grupo arilo o heteroarilo.

15 A continuación se da un esquema general para los compuestos de fórmula general (Ib) formando Z e Y un enlace saturado (Y-Z) en el esquema (II):

ESQUEMA (II)

(Ia)

(Ib)

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

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

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

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

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

Los compuestos de fórmula general (I) dados a continuación, sus estereoisómeros, las sales correspondientes de los mismos y los solvatos correspondientes son toxicológicamente aceptables y por tanto son adecuados como

principios activos farmacéuticos para la preparación de medicamentos.

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos; o un profármaco de los mismos.

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

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

En una realización de acuerdo con la presente invención, el medicamento es para usar en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En una realización de acuerdo con la presente invención, el medicamento es para usar en la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, ictus isquémico, epilepsia, ictus, estrés, cáncer o estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad, psicosis o esquizofrenia; inflamación, o enfermedades autoinmunes.

En una realización de acuerdo con la presente invención el medicamento es para usar en la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos lipoproteicos, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.

En otra realización de acuerdo con la presente invención el medicamento es para usar en la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Dicho medicamento también puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos de fórmula general (I) dada anteriormente, 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 fórmula general (I) dada anteriormente como principios activos adecuados, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores sigma, preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

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

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

Las composiciones orales sólidas (que se prefieren como las unas líquidas) pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de mezclado, carga o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de

mezclado repetidas para distribuir el principio activo a través de esas composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse opcionalmente de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

- 5 Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos convencionales tales como aquellos descritos o mencionados en la Farmacopea Española y de los Estados Unidos y en textos de referencia similares.

Los medicamentos de acuerdo con la presente invención también pueden formularse en composiciones administrables por vía oral que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, grajeas, soluciones acuosas u oleaginosas, suspensiones, emulsiones o formas en polvo seco adecuadas para su reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada.

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

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

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

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos para usar en un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos lipoproteicos, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y disbetalipoproteinemia, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, ictus isquémico, epilepsia, ictus, estrés, cáncer o estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación, o enfermedades autoinmunes, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto al menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar al sujeto.

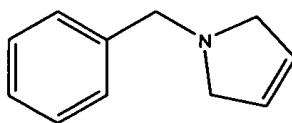
Una realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos para usar en un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos lipoproteicos, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.

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

45 Ejemplos

Síntesis de los intermedios:

Ejemplo 0: 1-bencil-3-pirrolina



Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos publicados con ligeras modificaciones: a) documento EP0985664, b) Synthetic Communications 13(13), 1117-1123 (1983).

5 A una solución de *cis*-1,4-dicloro-2-buteno (0,76 g, 5,77 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) enfriada a 5 °C, se añadió bencilamina (3,75 g, 34,66 mol) gota a gota. La mezcla se agitó a 5 °C durante 10 min y después a t.a. 24 horas. El sólido blanco se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió HCl al 37 % (0,6 ml). El sólido blanco resultante se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró para dar un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1) para dar el producto (0,76 g, 82 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,38-7,21 (m, 5H), 5,78 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,48 (s, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139,67, 128,69, 128,34, 127,78, 126,96, 60,40, 59,70.

Ejemplo 0-A: 1-(4-metoxibencil)-3-pirrolina.



15 A una solución de 1,4-dimetilsulfonil-2-buteno (2,15 g, 11,64 mmol) en diclorometano (40 ml), se añadió gota a gota 4-metoxibencilamina (6 ml, 44,24 mmol) y la disolución se agitó 20 horas a t.a. El sólido se filtró y el filtrado se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano:acetato de etilo de 3:1 a 1:1, para dar el producto (1,4 g, 63 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,48 (s, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158,83, 131,85, 129,83, 128,03, 114,31, 59,69, 59,56, 55,23.

Ejemplo 0-B: 1-((S)-alfa-metilbencil)-3-pirrolina.

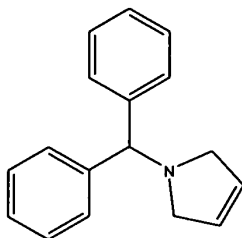


20 Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos publicados con ligeras modificaciones: a) documento EP0985664, b) Synthetic Communications 34(23), 4421-4430 (2004).

25 A una solución de 1,4-dimetilsulfonil-2-buteno (0,52 g, 2,86 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió (S)-alfa-metilbencilamina (1,31 g, 10,87 mmol) y la solución se agitó 20 horas a t.a. El sólido obtenido se filtró y el filtrado se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo 1:1 para dar el producto (0,45 g, 90 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,42-7,25 (m, 5H), 5,80 (s, 2H), 3,53 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145,90, 128,47, 127,67, 127,28, 127,07, 65,30, 58,55, 23,50.

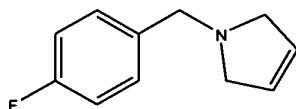
30 **Ejemplo 0-C: 1-(Benzhidril)-3-pirrolina**



35 A una solución de aminodifenilmetano (9,70 g, 51,46 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió *cis*-1,4-dicloro-2-buteno (1,18 g, 9,02 mmol). La mezcla se agitó a t.a. 20 horas. El sólido blanco se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente HCl al 37 % (2,5 ml) y la suspensión se agitó durante toda la noche. El sólido blanco resultante se filtró y se lavó con diclorometano y el filtrado se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano:metanol al 4 % para dar el producto (0,90 g, 43 %) como un sólido blanco. P.f. 90-91 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,54 (d, J = 7 Hz, 4H), 7,31 (t, J = 7 Hz, 4H), 7,19 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,43 (s, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144,12, 128,56, 127,62, 127,50, 127,00, 76,00, 59,37.

Ejemplo 0-D: 1-(4-fluorobencil)-3-pirrolina.



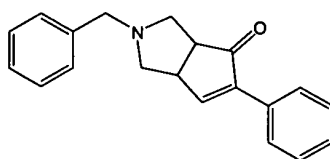
5 A una solución de cis-1,4-dicloro-2-buteno (0,50 g, 3,8 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota 4-fluorobencilamina (2,94 g, 22,8 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después a t.a. 24 horas. El sólido blanco se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió HCl al 10 % hasta obtener un pH ligeramente ácido. El sólido blanco resultante se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1) para dar el producto (353 mg, 52 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,31 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,46 (s, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161,91 (d, J_{CF} = 243 Hz), 135,41, 130,14 (d, J_{CF} = 8 Hz), 127,78, 115,05 (d, J_{CF} = 21Hz), 59,59, 59,52. **EM (ES+)** m/z: 178,1 (M+H⁺).

15 **Procedimiento general para la síntesis de aductos de Pauson-Khand.** A una solución de acetileno (1,1 eq) en 1,2-dicloroetano, se añadió Co₂(CO)₈ (1,1 eq) y la mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron una disolución de pirrolina (1 eq) en 1,2-dicloroetano y el aditivo (dimetilsulfóxido o ciclohexilamina) (3,5 eq) y la mezcla se calentó a 83 °C durante 20 horas.

La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y el producto bruto de purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

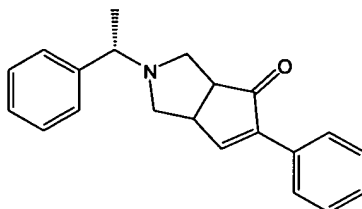
20 **Ejemplo 1: 2-bencil-5-fenil-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.**



A partir de fenilacetileno (5,0 g, 48,3 mmol), Co₂(CO)₈ (16,5 g, 48,3 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (7,0 g, 43,9 mmol), dimetilsulfóxido (12,0 g, 153,8 mmol) y 1,2-dicloroetano (200 ml). Purificación: gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano:metanol al 1 %, dio el producto (5,9 g, 46 %) como un aceite amarillo.

25 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,40-7,18 (m, 8H), 3,49-3,63 (sistema AB, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,19 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,43 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,37 (t, J = 9 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208,94, 159,74, 143,79, 138,30, 131,47, 128,45, 128,38, 128,34, 128,18, 58,91, 56,79, 55,89, 50,24, 42,58. **EM (EI+)** m/z: 289,14 (M⁺).

Ejemplo 2: 5-fenil-2-((S)-1-feniletíl)-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.

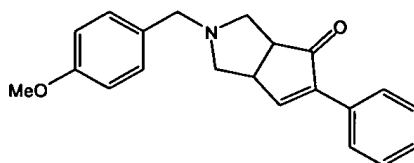


30 A partir de fenilacetileno (37 mg, 0,35 mmol), Co₂(CO)₈ (121 mg, 0,35 mmol), 1-(S)-alfa-metil-bencil-3-pirrolina (56 mg, 0,32 mmol), dimetilsulfóxido (72 μl, 1,01 mmol) y 1,2-dicloroetano (2 ml). Purificación: gel de sílice, gradiente: diclorometano a diclorometano:metanol al 1 %, dio el producto (70 mg, 71 %) como un aceite amarillo, como una mezcla de dos diastereómeros (1:1).

35 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,76-7,71 (m, 4H), 7,70 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,44-7,16 (m, 16H), 3,41 (d, J = 9 Hz), 3,38 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,21 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,94 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,31 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,21 (t, J = 9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 209,33, 208,88, 160,05, 159,82, 143,72, 143,60, 131,51, 128,89, 128,50, 128,37, 128,31, 128,27, 127,93, 127,92, 127,16, 127,14, 126,90, 126,88, 126,84, 126,20, 64,31, 64,13, 55,53, 55,28, 55,16, 54,44, 50,11, 50,03, 42,39,

42,27, 41,74, 23,07, 22,65. **EM (EI+)** m/z: 304,15 (M+H⁺).

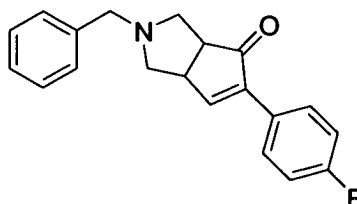
Ejemplo 3: 2-(4-metoxibencil)-5-fenil-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.



5 A partir de fenilacetileno (930 mg, 8,93 mmol), Co₂(CO)₈ (3,0 g, 8,93 mmol), 1-(4-metoxi)-bencil-3-pirrolina (1,3 g, 6,86 mmol), dimetilsulfóxido (2,1 g, 27,47 mmol) y 1,2-dicloroetano (30 ml). Tiempo de reacción 48 horas. Purificación: gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano:metanol al 1 %, dio el producto (985 mg, 45 %) como un aceite amarillo.

10 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,75-7,71 (m, 2H), 7,66 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,57-3,44 (sistema AB, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,17 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,42 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,36 (t, J = 9 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 209,07, 159,87, 158,53, 143,70, 131,46, 130,42, 129,56, 128,36, 127,14, 113,53, 58,25, 56,68, 55,77, 55,16, 50,22, 42,56. **EM (EI+)** m/z: 319,15 (M⁺).

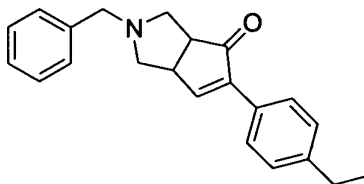
Ejemplo 4: 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.



15 A partir de 1-etinil-4-fluorobenceno (151 mg, 1,25 mmol), Co₂(CO)₈ (472 mg, 1,38 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (200 mg, 1,25 mmol), ciclohexilamina (436 mg, 4,39 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1), dio el producto (126 mg, 33 %) como un aceite amarillo.

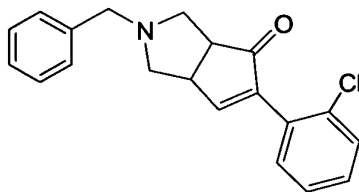
20 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,75-7,71 (m, 2H), 7,63 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 3,63-3,50 (sistema AB, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,19 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,43 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,37 (t, J = 9 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208,92, 164,04, 159,37, 142,72, 138,28, 128,99, 128,91, 128,45, 128,24, 128,19, 126,94, 115,41, 115,19, 58,91, 56,80, 55,87, 50,18, 42,53. **EMAR (ES+)** m/z: calculado para C₂₀H₁₉NOF (M+H⁺): 308,1451; encontrado: 308,1446.

Ejemplo 5: 2-bencil-5-(4-etilfenil)-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.



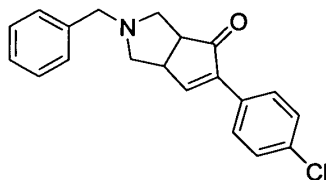
25 A partir de 1-etil-4-etinilbenceno (168 mg, 1,25 mmol), Co₂(CO)₈ (472 mg, 1,38 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (200 mg, 1,25 mmol), ciclohexilamina (436 mg, 4,39 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1), para dar el producto (40 mg, 10 %) como un aceite amarillo.

30 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,29-7,17 (m, 7H), 3,64-3,49 (sistema AB, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,19 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,66 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,37 (t, J = 9 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 8,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 209,17, 159,03, 144,69, 143,73, 138,49, 128,90, 128,45, 128,19, 127,90, 127,16, 126,89, 58,98, 56,89, 56,03, 50,27, 42,59, 28,70, 15,54. **EMAR (ES+)** m/z: calculado para C₂₂H₂₄NO (M+H⁺): 318,1858; encontrado: 318,1854.

Ejemplo 6: 2-bencil-5-(2-clorofenil)-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.

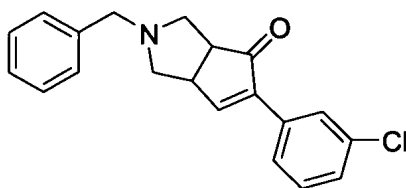
A partir de 1-cloro-2-etinilbenceno (171 mg, 1,25 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472 mg, 1,38 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (200 mg, 1,25 mmol), dimetilsulfóxido (343 mg, 4,39 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1), dio el producto (128 mg, 32 %) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,68 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,45-7,18 (m, 9H), 3,68-3,44 (sistema AB, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,46 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,38 (t, $J = 9$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208,26, 163,70, 143,22, 138,65, 133,05, 130,80, 129,80, 129,25, 128,29, 128,18, 126,89, 126,49, 58,73, 56,95, 55,66, 49,17, 43,37. **EMAR (ES+)** m/z: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 324,1155; encontrado: 324,1140.

Ejemplo 7: 2-bencil-5-(4-clorofenil)-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.

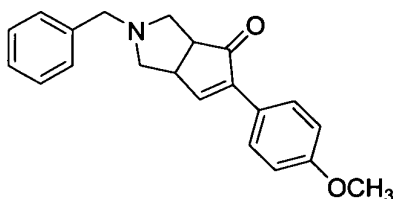
A partir de 1-cloro-4-etinilbenceno (171 mg, 1,25 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472 mg, 1,38 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (200 mg, 1,25 mmol), dimetilsulfóxido (343 mg, 4,39 mmol), y 1,2-dicloroetano (20 ml) Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1), dio el producto (148 mg, 36 %) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,74 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 7H), 3,63-3,50 (sistema AB, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,19 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,85 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,43 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,38 (t, $J = 9$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208,53, 160,63, 142,63, 138,30, 134,36, 133,21, 129,65, 128,48, 128,26, 127,24, 127,00, 125,33, 58,94, 56,87, 55,84, 50,27, 42,69. **EMAR (ES+)** m/z: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 324,1155; encontrado: 324,1144.

Ejemplo 8: 2-bencil-5-(3-clorofenil)-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.

A partir de 3-cloro-1-etinilbenceno (171 mg, 1,25 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472 mg, 1,38 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (200 mg, 1,25 mmol), dimetilsulfóxido (343 mg, 4,39 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1), dio el producto (143 mg, 35 %) como un aceite amarillo.

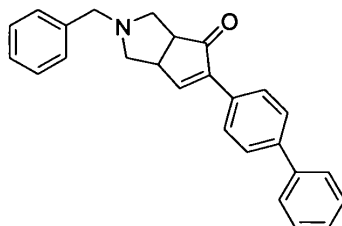
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,69 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 5H), 3,64-3,50 (sistema AB, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,19 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,85 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,44 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,38 (t, $J = 9$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208,78, 159,93, 142,67, 138,31, 134,36, 129,89, 128,59, 128,47, 128,22, 126,97, 58,92, 56,85, 55,86, 50,24, 42,64. **EMAR (ES+)** m/z: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 324,1155; encontrado: 324,1150.

Ejemplo 9: 2-bencil-5-(4-metoxifenil)-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.

A partir de 1-etinil-4-metoxibenceno (166 mg, 1,25 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472 mg, 1,38 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (200 mg, 1,25 mmol), dimetilsulfóxido (343 mg, 4,39 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1), dio el producto (166 mg, 41 %) como un aceite amarillo.

5 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,29-7,19 (m, 5H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64-3,50 (sistema AB, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,18 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,42 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,36 (t, $J = 9$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209,35, 159,78, 157,98, 143,09, 138,43, 128,47, 128,43, 128,19, 126,90, 124,12, 113,81, 59,00, 56,84, 56,08, 55,28, 50,26, 42,49. **EMAR (ES+)** m/z: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 320,1651; encontrado: 320,1649.

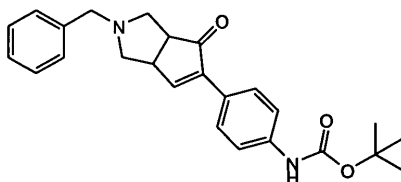
Ejemplo 10: 2-bencil-5-(bifenil-4-il)-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.



10 A partir de 4-etinil-1,1'-bifenilo (246 mg, 1,38 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472 mg, 1,38 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (200 mg, 1,25 mmol), dimetilsulfóxido (343 mg, 4,39 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (2:1), dio el producto (163 mg, 35 %) como un aceite amarillo.

15 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,82 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 4H), 7,47-7,20 (m, 8H), 3,65-3,50 (sistema AB, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,45 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,39 (t, $J = 9$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209,10, 159,65, 143,40, 141,21, 138,43, 131,80, 130,46, 128,78, 128,46, 128,22, 127,58, 127,41, 127,10, 127,05, 126,94, 58,98, 56,91, 50,32, 42,70. **EMAR (ES+)** m/z: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 366,1858; encontrado: 366,1848.

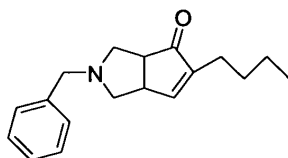
20 **Ejemplo 11: 2-bencil-5-(4-terc-butylcarbamatofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.**



A partir de 4-etinil-Boc-anilina (202 mg, 0,93 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (319 mg, 0,93 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (135 mg, 0,84 mmol), dimetilsulfóxido (232 mg, 2,96 mmol) y 1,2-dicloroetano (14 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (10:1), dio el producto (50 mg, 15 %) como un aceite amarillo.

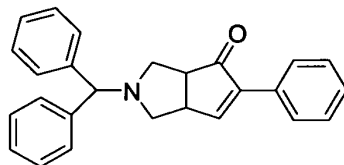
25 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,62 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,32-7,10 (m, 7H), 3,55-3,43 (sistema AB, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,10 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,76 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,35 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,29 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 215,15, 158,64, 152,60, 143,05, 138,63, 138,41, 128,55, 128,27, 127,86, 126,95, 126,64, 126,21, 118,14, 81,20, 59,08, 56,81, 56,03, 50,34, 42,56, 28,38. **EM (ES+)** m/z: 405,21 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 **Ejemplo 12: 2-bencil-5-butyl-(3a, 6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.**



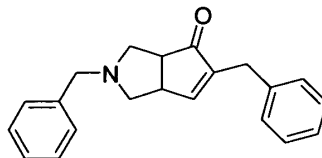
A partir de 1-hexino (26 mg, 0,31 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (118 mg, 0,34 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (50 mg, 0,31 mmol), dimetilsulfóxido (86 mg, 1,1 mmol) y 1,2-dicloroetano (2 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1), dio el producto (45 mg, 53 %) como un aceite amarillo.

35 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,30-7,16 (m, 5H), 7,11 (m, 1H), 3,61-3,46 (sistema AB, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,35 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,28 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211,29, 158,46, 146,98, 138,62, 128,38, 128,13, 126,84, 58,91, 56,67, 55,98, 49,19, 43,03, 29,83, 24,42, 22,28, 13,83. **EM (ES+)** m/z: 270,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 13: 2-benzhidril-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.

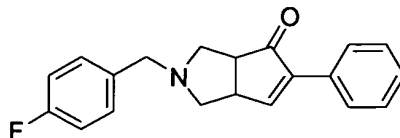
5 A partir de fenilacetileno (22 mg, 0,21 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (90 mg, 0,26 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (50 mg, 0,31 mmol), dimetilsulfóxido (58 mg, 1,1 mmol) y 1,2-dicloroetano (2 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (10:1), dio el producto (16 mg, 21 %) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,77 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,32-7,11 (m, 9H), 4,17 (s, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,16 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,31 (m, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208,91, 159,72, 144,01, 143,35, 142,99, 131,63, 128,51, 128,48, 127,30, 127,23, 127,02, 126,96, 74,38, 56,08, 55,46, 50,10, 42,35. **EM (ES $^+$)** m/z: 366,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 **Ejemplo 14: 2,5-dibencil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.**

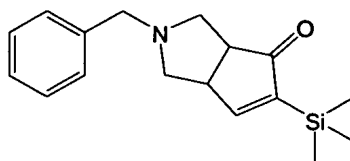
A partir de 3-fenil-1-propino (37 mg, 0,31 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (107 mg, 0,31 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (50 mg, 0,31 mmol), dimetilsulfóxido (86 mg, 1,1 mmol) y 1,2-dicloroetano (2 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (10:1), dio el producto (44 mg, 46 %) como un aceite amarillo.

15 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,33-7,15 (m, 10H), 7,01 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 3,55 (sistema AB, 2H), 3,49 (sistema AB, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,10 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,36 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 9$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210,51, 160,12, 146,32, 138,92, 138,59, 128,80, 128,43, 128,36, 128,17, 126,88, 126,18, 58,84, 56,71, 55,77, 49,21, 43,13, 31,13. **EM (ES $^+$)** m/z: 304,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 15: 2-(4-fluorobencil)-(3a,6a-cis)-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.

20 A partir de fenilacetileno (29 mg, 0,28 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (107 mg, 0,31 mmol), 1-(4-fluoro)bencil-3-pirrolina (50 mg, 0,28 mmol), dimetilsulfóxido (77 mg, 1,1 mmol) y 1,2-dicloroetano (2 ml). Purificación: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (5:1), dio el producto (41 mg, 47 %) como un aceite amarillo.

25 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,72 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,58-3,45 (sistema AB, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,40 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,35 (t, $J = 9$ Hz, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208,95, 159,58, 143,74, 134,22, 131,50, 129,96, 129,85, 128,50, 128,35, 127,21, 115,14, 114,81, 58,32, 56,87, 56,02, 50,05, 42,48. **EM (ES $^+$)** m/z: 308,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

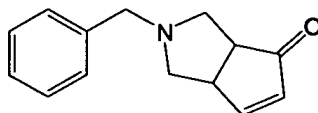
Ejemplo 16: 2-bencil-5-(trimetilsilil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-6(6aH)-ona

30 A partir de trimetilsililacetileno (283 mg, 2,82 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (96 mg, 7,82 mmol), 1-bencil-3-pirrolina (300 mg, 1,88 mmol), sulfóxido de dimetilo (588 mg, 7,53 mmol) y 15 ml de 1,2-dicloroetano. Purificación: gel de sílice, gradiente de clorometano a metanol al 8 %, lo que proporciona el producto (150 mg, 28 %) como un aceite marrón.

35 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,62 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 3,57 (sistema AB, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 0,24 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

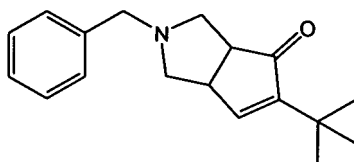
215,10, 172,72, 147,88, 138,99, 128,29, 128,22, 126,86, 58,67, 56,84, 55,90, 49,80, 46,85, -1,76. **HREM** calculado para $M+H^+$: 286,1627, observado: 286,1619.

Ejemplo 17: 2-bencil-(3a,6a,cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4-(6aH)-ona.



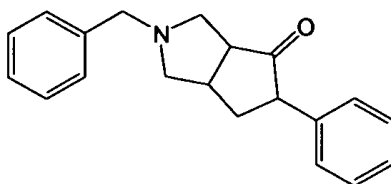
- 5 A una solución de 2-bencil-5-(trimetilsilil)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (50 mg, 0,17 mmol) en metanol (3 ml) se añadió K_2CO_3 (25 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de diclorometano a metanol al 1 %, proporcionó el producto (18 mg, 48 %) como un aceite amarillo.
- 10 **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,56 (dd, $J_1=2,8$ Hz, $J_2=5,6$ Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 6,24 (dd, $J_1=1,7$ Hz, $J_2=5,6$ Hz, 1H), 3,55 (sistema AB, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,10 (d, $J=9$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J=9$ Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,35 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 211,93, 165,69, 138,40, 134,92, 128,51, 128,26, 127,02, 58,90, 56,52, 55,49, 48,58, 45,58. **HREM** calculado para $M+H^+$: 214,1232, observado: 214,1230.

Ejemplo 18: 2-bencil-5-terc-butil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona.



- 15 A una solución de 3,3-dimetil-1-butino (29 mg, 0,34 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) enfriado a 0 °C se añadió $CO_2(CO)_8$ (118 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó 15 min a 0 °C y 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 1-bencil-3-pirrolina (50 mg, 0,31 mmol) en 1,2-dicloroetano (1ml) y se añadió dimetilsulfóxido (72 μ l, 1,01 mmol) y la mezcla se calentó a 83 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, diclorometano, para proporcionar el producto (11 mg, 13 %) como un aceite amarillo.
- 20 **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,29-7,17 (m, 5H), 7,08 (d, $J=3$ Hz, 1H), 3,59-3,47 (sistema AB, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (d, $J=9$ Hz, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,68 (d, $J=9$ Hz, 1H), 2,35 (t, $J=9$ Hz, 1H), 2,30 (t, $J=9$ Hz, 1H), 1,20 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 209,28, 156,44, 154,52, 128,27, 128,19, 126,88, 58,69, 58,78, 56,15, 50,23, 42,00, 31,72, 28,33, **EM (EI+)** m/z: 269,17 (M^+).
- 25

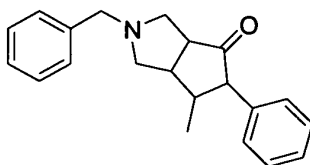
Ejemplo 19: 2-bencil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



- 30 Una mezcla de 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,34 mmol), e hidróxido de paladio (20 mg, 0,14 mmol) en etanol (8 ml) se agitó en atmósfera de H_2 a t.a. durante 4 h. Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo (5:1) proporcionó el producto (47 mg, 47 %) como un aceite amarillo. Mezcla de diastereómeros.
- RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,39-7,15 (m, 20H), 3,77 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J=14$ Hz, 2H), 3,56 (m, 3H), 3,27 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J=9$ Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,81 (m, 5H), 2,66 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,95 (m, 1H). **EM (ES+)** 292,2 ($M+H^+$).

- 35 **Procedimiento general para la adición 1,4 de organolitio y organomagnesio a enonas catalizado por Cu:** A una suspensión de CuI (0,2 o 1 equivalente) en dietiléter, en Ar, enfriada a -50 °C se añadió el reactivo de organolitio o de organomagnesio y la mezcla se agitó durante 30 min a -50 °C. Después de este tiempo, se añadió por medio de una cánula a la suspensión a -50 °C una solución de la enona (1 eq.). Se continuó agitando durante 30 min o hasta que no se observara material inicial. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución de NH_4Cl/NH_3 al 10 % y se dejó que alcanzara t.a. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl/NH_3 al 10 %, se secan sobre Mg_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. Purificación por cromatografía ultrarrápida.
- 40

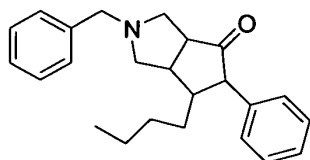
Ejemplo 20: ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-metil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(1H,2H,5H)-ona.



5 A partir de Cul (66 mg, 0,34 mmol), MeLi (0,43 ml, solución 1,6 M en hexanos), 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,34 mmol) y dietiléter (5 ml). El producto se obtuvo como un aceite amarillo (76 mg, 72 %). No se necesitó purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,38-7,20 (m, 8H), 7,09 (m, 2H), 3,70-3,52 (sistema AB, 2H), 3,31 (d, J=9 Hz, 1H), 3,13 (d, J=9 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,83 (d, J=9 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,09 (d, J=8,5 Hz, 3H). **HREM (ES+)** m/z: calculado para C₂₁H₂₄NO (M+H⁺): 306,1858; encontrado: 306,1854.

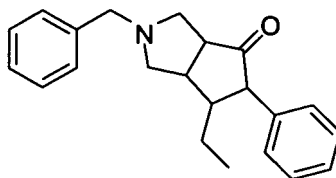
10 **Ejemplo 21: ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-butil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.**



15 A partir de Cul (66 mg, 0,34 mmol), n-BuLi (0,43 ml, solución 1,6 M en hexanos), 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (50 mg, 0,17 mmol) y dietiléter (5 ml). Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo (2:1) proporcionó el producto (34 mg, 28 %) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40-7,20 (m, 8H), 7,11 (m, 2H), 3,60 (sistema AB, 2H), 3,29 (d, J=9 Hz, 1H), 3,20 (d, J=9 Hz, 1H), 2,94 (t, J=9 Hz, 1H), 2,83 (d, J=9 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,33 (t, J=9 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,20-1,11 (m, 4H), 0,78 (t, J=7 Hz, 3H). **EM (ES+)** m/z: 348,2 (M+H⁺).

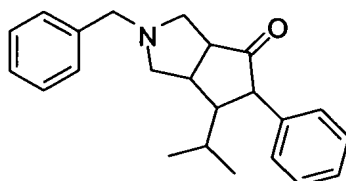
Ejemplo 22: ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-etil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



20 A partir de Cul (13 mg, 0,07 mmol), cloruro de etilmagnesio (0,15 ml, solución al 25 % en THF), 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,34 mmol) y dietiléter (5 ml). Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo (3:1) proporcionó el producto (17 mg, 15 %) como un aceite amarillo.

25 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40-7,20 (m, 8H), 7,12 (m, 2H), 3,62 (sistema AB, 2H), 3,30 (d, J=9 Hz, 1H), 3,23 (dd, J₁=13 Hz, J₂=1,5 Hz, 1H), 2,95 (t, J=9 Hz, 1H), 2,85 (d, J=9 Hz, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,33 (t, J=9 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 0,86 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 320,2014, observado: 320,2019.

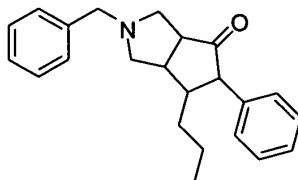
Ejemplo 23: ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-isopropil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



30 A partir de Cul (329 mg, 1,72 mmol), cloruro de isopropilmagnesio (0,95 ml, solución 2,0 M en THF), 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (500 mg, 1,72 mmol) y dietiléter (11 ml). Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo (3:1) proporcionó el producto (250 mg, 50 %) como un aceite amarillo. Mezcla de diastereómeros.

Diastereómero 5,6-cis **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40-7,20 (m, 8H), 7,11 (m, 2H), 3,61 (sistema AB, 2H), 3,39 (d, J=13 Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,62 (t, J=10 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 0,93 (d, J=7 Hz, 3H), 0,59 (d, J=7 Hz, 3H). **EM (ES+)** m/z: 334,2 (M+H).

Ejemplo 24: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-fenil-6-propil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



5

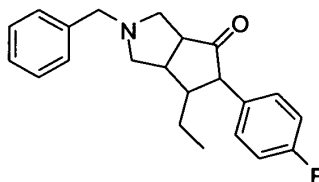
A partir de CuI (10 mg, 0,052 mmol), cloruro de propilmagnesio (0,06 ml, solución 2,0 M en THF), 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (30 mg, 0,103 mmol) y dietiléter (6 ml). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Purificación por HPLC: C18-sunfire, acetonitrilo:agua (6:4), 25 ml/min.

Diastereómero 5,6-cis **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,36-7,22 (m, 8H), 7,08 (m, 2H), 3,60 (sistema AB, 2H), 3,34 (d, J=13 Hz, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,48 (d, J=10 Hz, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,36 (m, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,80 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 334,2171, observado: 334,2159.

Diastereómero 5,6-trans **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,36-7,22 (m, 8H), 7,11 (m, 2H), 3,61 (sistema AB, 2H), 3,28 (d, J=10 Hz, 1H), 3,20 (dd, J₁=1,7 Hz, J₂=12,6 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (d, J=9 Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,16 (m, 1H), 0,80 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 334,2171, observado: 334,2159.

15

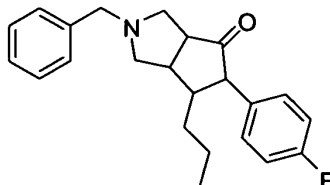
Ejemplo 25: ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-etil-5-(4-fluorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



A partir de CuI (31 mg, 0,16 mmol), cloruro de etilmagnesio (0,2 ml, solución al 25 % en THF), 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,32 mmol) y dietiléter (6 ml). Purificación por HPLC: C18-sunfire, acetonitrilo:agua (6:4), 18 ml/min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,30-7,14 (m, 5H), 6,97 (m, 4H), 3,54 (sistema AB, 2H), 3,21 (d, J=9 Hz, 1H), 3,14 (dd, J₁=1,5 Hz, J₂=12,5 Hz, 1H), 2,86 (t, J=9 Hz, 1H), 2,76 (d, J=9 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,78 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 338,1920, observado: 338,1928.

Ejemplo 26: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-propil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



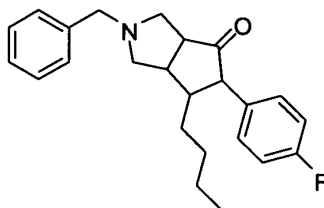
A partir de CuI (31 mg, 0,16 mmol), cloruro de propilmagnesio (0,19 ml, solución 2,0 M en THF), 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,32 mmol) y dietiléter (6 ml). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Purificación por HPLC: C18-sunfire, acetonitrilo:agua (6:4), 25 ml/min.

Diastereómero 5,6-cis **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (m, 5H), 7,03 (m, 4H), 3,60 (sistema AB, 2H), 3,34 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,46 (t, J=9 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,36 (m, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,81 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 352,2077, observado: 352,2061.

Diastereómero 5,6-trans **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (m, 5H), 7,03 (m, 4H), 3,60 (sistema AB, 2H), 3,28 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,94 (t, J=9 Hz, 1H), 2,82 (d, J=9 Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,80 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 352,2077, observado: 352,2066.

35

Ejemplo 27: ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-butil-5-(4-fluorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.

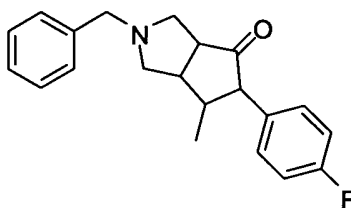


5 A partir de Cul (31 mg, 0,16 mmol), n-BuLi (0,13 ml, solución 2,5 M en hexanos), 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,32 mmol) y dietiléter (3 ml). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Purificación por HPLC: C18-sunfire, acetonitrilo:agua (6:4), 25 ml/min.

Diastereómero 5,6-cis **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (m, 5H), 7,03 (m, 4H), 3,59 (sistema AB, 2H), 3,34 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,46 (t, J=9 Hz, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,20 (m, 5H), 0,80 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 366,2233, observado: 366,2220.

10 Diastereómero 5,6-trans **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (m, 5H), 7,05 (m, 4H), 3,61 (sistema AB, 2H), 3,28 (d, J=9 Hz, 1H), 3,19 (dd, J₁=1,5 Hz, J₂=13 Hz, 1H), 2,93 (t, J=9 Hz, 1H), 2,82 (d, J=9 Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,19 (m, 4H), 0,79 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 366,2233, observado: 366,2221.

15 **Ejemplo 28: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.**

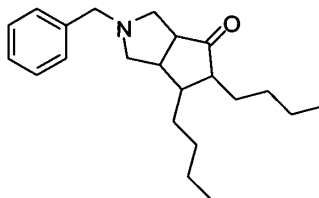


20 A partir de Cul (330 mg, 0,16 mmol), metililitio (0,11 ml, solución 1,6 M en hexanos), 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (500 mg, 1,72 mmol) y dietiléter (11 ml). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo 1:1.

Diastereómero 5,6-cis **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (m, 5H), 7,04 (m, 4H), 3,59 (sistema AB, 2H), 3,31 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,61 (t, J=9 Hz, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,03 (d, J=7 Hz, 3H). **EM (ES+)** m/z: 324,2 (M+H).

25 Diastereómero 5,6-trans **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,32 (m, 5H), 7,08 (m, 4H), 3,64 (sistema AB, 2H), 3,33 (d, J=9 Hz, 1H), 3,15 (dd, J₁=1,5 Hz, J₂=13 Hz, 1H), 2,97 (t, J=9 Hz, 1H), 2,87 (d, J=9 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,12 (d, J=7 Hz, 3H). **EM (ES+)** m/z: 324,2 (M+H).

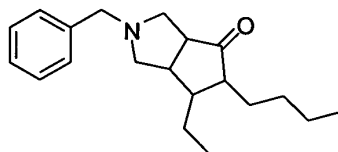
Ejemplo 29: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5,6-dibutil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



30 A partir de Cul (141 mg, 0,74 mmol), n-butillitio (0,3 ml, solución 2,5 M en hexanos), 2-bencil-5-butyl-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (200 mg, 0,74 mmol) y dietiléter (12 ml). Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo 1:1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,25 (m, 5H), 3,55 (sistema AB, 2H), 3,10 (d, J=9 Hz, 1H), 2,75 (t, J=9 Hz, 1H), 2,69 (d, J=8 Hz, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,25 (t, J=9 Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,73-1,19 (m, 13H), 0,90 (m, 6H). **EM (ES+)** m/z: 328,2 (M+H).

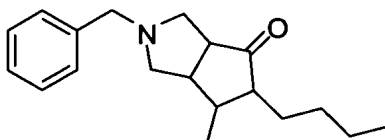
35

Ejemplo 30: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5,6-dibutil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.

5 A partir de CuI (33 mg, 0,17 mmol), cloruro de etilmagnesio (0,13 ml, solución al 25 % en THF), 2-bencil-5-butil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,34 mmol) y dietiléter (6 ml). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Purificación por HPLC: C18-sunfire, acetonitrilo:agua (6:4),25 ml/min.

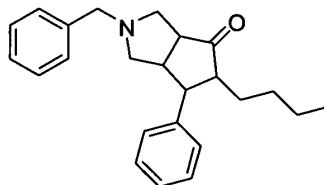
Diastereómero 5,6-cis **RMN**¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,25 (m, 5H), 3,54 (sistema AB, 2H), 3,10 (dd, J₁=1,8 Hz, J₂=9 Hz, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,26 (t, J=9 Hz, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75-1,20 (m, 9H), 0,93 (m, 6H). **HREM** encontrado para M+H: 300,2327, observado: 300,2330.

10 Diastereómero 5,6-trans **RMN**¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,25 (m, 5H), 3,54 (sistema AB, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,44 (t, J=9 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,30 (m, 5H), 0,91 (m, 6H). **HREM** calculado para M+H: 300,2327, observado: 300,2325.

Ejemplo 31: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-butil-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.

15 A partir de CuI (141 mg, 0,74 mmol), Bromuro de metilmagnesio (0,24 ml, solución 3,0 M en dietiléter), 2-bencil-5-butil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (200 mg, 0,74 mmol) y dietiléter (10 ml). Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo 1:3.

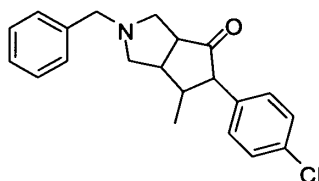
RMN¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,25 (m, 5H), 3,53 (sistema AB, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,38 (t, J=9 Hz, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,61-1,18 (m, 6H), 1,08 (d, J=6 Hz, 3H), 0,90 (m, 3H). **EM (ES+)** m/z: 286,2 (M+H).

Ejemplo 32: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-butil-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.

20 A partir de CuI (70 mg, 0,37 mmol), fenillitio (0,39 ml, solución 1,9 M en dibutiléter), 2-bencil-5-butil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,37 mmol) y dietiléter (4 ml). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Purificación por HPLC: C18-sunfire, acetonitrilo:agua (6:4),25 ml/min.

25 Diastereómero 5,6-cis **RMN**¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,30-7,10 (m, 10H), 3,53 (sistema AB, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,07 (d, J=9 Hz, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,71 (d, J=9 Hz, 1H), 2,35 (t, J=9 Hz, 1H), 2,28 (t, J=9 Hz, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,92 (t, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 348,2327, observado: 348,2321.

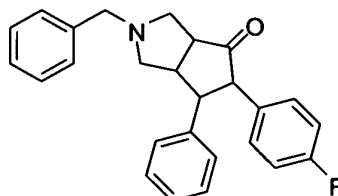
30 Diastereómero 5,6-trans **RMN**¹**H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,32 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 6,96 (m, 4H), 3,78 (dd, J₁=1,5 Hz, J₂=13 Hz, 1H), 3,65 (sistema AB, 2H), 3,39 (d, J=9 Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,12 (t, J=9 Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,38 (t, J=9 Hz, 1H), 2,25 (m, 1 H). **HREM** calculado para M+H: 386,1920, observado: 386,1910.

Ejemplo 33: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-clorofenil)-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.

A partir de CuI (18 mg, 0,09 mmol), metillitio (0,07 ml, solución 1,6 M en hexanos), 2-bencil-5-(4-clorofenil)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (50 mg, 0,74 mmol) y dietiléter (4 ml). Purificación por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo 1:3.

5 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,30 (m, 7H), 7,02 (m, 2H), 3,59 (sistema AB, 2H), 3,31 (d, J=13 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,02 (d, J=7 Hz, 3H). **HREM** calculado para M+H: 340,1468, observado: 340,1454.

Ejemplo 34: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.

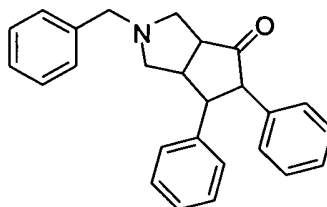


10 A partir de CuI (62 mg, 0,32 mmol), fenillitio (0,30 ml, solución 1,9 M en dibutiléter), 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (100 mg, 0,32 mmol) y dietiléter (4 ml). Purificación por cromatografía ultrarrápida; gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo 1:1.

15 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,36-7,00 (m, 15H), 3,80 (d, J=13 Hz, 1H), 3,65 (sistema AB, 2H), 3,39 (d, J=10 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,11 (t, J=9 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,39 (t, J=9 Hz, 1H), 2,25 (m, 1 H). **HREM** calculado para M+H: 368,2014, observado: 368,2025.

20 **Procedimiento general para la adición 1,4 de ácidos arilborónicos catalizada por Rh:** Una mezcla de enona (1 eq.), ácido arilborónico (2,5 eq.), complejo [RhCl(COD)]₂ (0,03 eq.) y LiOH (5 eq.) en dioxano:agua (4:1) en atmósfera de Ar en un tubo sellado, se irradió con microondas (potencia máxima 150 vatios) a 150 °C durante 30 min o hasta que se consume la enona inicial. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida: gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo 1:4.

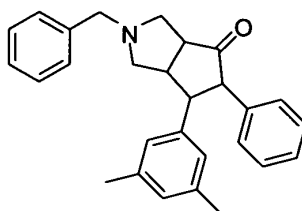
Ejemplo 35: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5,6-difenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



25 A partir de ácido fenilborónico (63 mg, 0,51 mmol), [RhCl(COD)]₂ (3 mg, 0,006 mmol), 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (60 mg, 0,20 mmol), LiOH (25 mg, 1,03 mmol) y dioxano:agua (4:1, 1,2 ml). El producto se obtiene (30 mg, 15 %) como un aceite incoloro.

30 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,36-7,00 (m, 15H), 3,80 (d, J=13 Hz, 1H), 3,65 (sistema AB, 2H), 3,39 (d, J=10 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,11 (t, J=9 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,39 (t, J=9 Hz, 1H), 2,25 (m, 1 H). **HREM** calculado para M+H: 368,2014, observado: 368,2025.

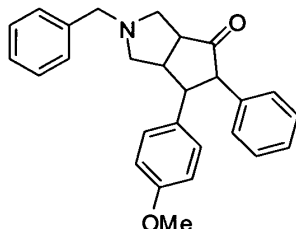
Ejemplo 36: ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-(3,5-dimetilfenil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



35 A partir de ácido 3,5-dimetilfenilborónico (78 mg, 0,51 mmol), [RhCl(COD)]₂ (3 mg, 0,006 mmol), 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (60 mg, 0,20 mmol), LiOH (25 mg, 1,03 mmol) y dioxano:agua (4:1, 1,2 ml). El producto se obtuvo (22 mg, 26 %) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,33 (m, 3H), 7,25 (m, 5H), 7,04 (m, 2H), 6,79 (m, 3H), 3,80 (d, J=13 Hz, 1H), 3,64 (sistema AB, 2H), 3,36 (d, J=9 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,09 (t, J=9 Hz, 1H), 2,93 (d, J=9 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,23 (s, 6H). **HREM** calculado para M+H: 396,2327, observado: 396,2335.

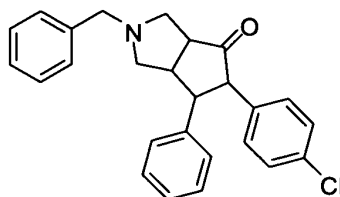
5 **Ejemplo 37:** ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-(4-metoxifenil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



A partir de ácido 4-metoxifenilborónico (157 mg, 1,03 mmol), [RhCl(COD)]₂ (6 mg, 0,012 mmol), 2-bencil-5-fenil-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (120 mg, 0,41 mmol), LiOH (50 mg, 2,07 mmol) y dioxano:agua (4:1, 2 ml). El producto se obtuvo (85 mg, 51 %) como un aceite incoloro.

10 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,41-7,21 (m, 8H), 7,11 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 3,80 (d, J=13 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (sistema AB, 2H), 3,44 (d, J=10 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (t, J=9 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,44 (d, J=9 Hz, 1H), 2,31 (m, 1 H). **HREM** calculado para M+H: 398,2120, observado: 398,2137.

Ejemplo 38: ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-clorofenil)-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona.



15 A partir de ácido fenilborónico (385 mg, 3,0 mmol), [RhCl(COD)]₂ (18 mg, 0,036 mmol), 2-bencil-5-(4-clorofenil)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona (400 mg, 1,23 mmoles), LiOH (151 mg, 6,1 mmol) y dioxano:agua (4:1, 9 ml). El producto se obtuvo (160 mg, 32 %) como un aceite amarillo.

20 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,37-7,13 (m, 12H), 6,94 (m, 2H), 3,77 (d, J=13 Hz, 1H), 3,65 (sistema AB, 2H), 3,39 (d, J=10 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,12 (t, J=9 Hz, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,38 (t, J=9 Hz, 1H), 2,25 (m, 1 H). **HREM** calculado para M+H: 402,1625, observado: 402,1606.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

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

25 Sigma-1

La preparación de la membrana cerebral y los ensayos de unión para el receptor σ₁ se realizaron como se describe (DeHaven-Hudkins y col., 1992) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un Politron PT 3000 de Kinematica a 15000 r.p.m. durante 30 s. El homogeneizado se centrifugó a 1000 g durante 10 min a 4 °C y los sobrenadantes se recogieron y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min a 4 °C. El sedimento se resuspendió en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min y se centrifugó a 48000 g durante 20 min a 4 °C. Tras esto, el sedimento se resuspendió en tampón Tris-HCl reciente (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

35 Cada tubo de ensayo contenía 10 μl de [³H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 μl de la suspensión tisular hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración tisular final de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido/ml. Se definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de 1 μM de haloperidol. Todos los tubos se incubaron a 37 °C durante 150 min antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una disolución de polietilenimina al 0,5 % durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron entonces cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Tras la adición del cóctel de centelleo, se dejó que las muestras se equilibraran durante la noche. La cantidad de radiactividad unida se determinó mediante espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se

determinaron por el procedimiento de Lowry y col. (1951).

Sigma-2

Los estudios de unión para el receptor σ_2 se llevaron a cabo como se describe (Radesca y col., 1991) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizaron cerebros de ratones knockout para el receptor sigma de tipo I (σ_1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM helado, pH 7,4, que contenía sacarosa 320 mM (tampón Tris-sacarosa) con un homogenizador Potter-Elvehjem (10 golpes a 500 r.p.m.). Los homogeneizados se centrifugaron entonces a 1000 g durante 10 min a 4 °C, y se guardaron los sobrenadantes. Los sedimentos se resuspendieron mediante agitación con vórtex en 2 ml/g de tampón Tris-sacarosa helado y se centrifugaron de nuevo a 1000 g durante 10 min. Los sobrenadantes combinados a 1000 g se centrifugaron a 31000 g durante 15 min a 4 °C. Los sedimentos se resuspendieron mediante agitación en vórtex en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, y la suspensión se mantuvo a 25 °C durante 15 min. Tras la centrifugación a 31000 g durante 15 min, los sedimentos se resuspendieron mediante homogeneización suave en el Potter Elvehjem hasta un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.

Los tubos de ensayo contenían 10 μ l de [³H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 μ l de la suspensión tisular (5,3 ml/g en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de ensayo final de 0,5 ml. La unión no específica se definió mediante la adición de una concentración final de 1 μ M de haloperidol. Todos los tubos se incubaron a 25 °C durante 120 min antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una disolución de polietilimina al 0,5 % durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Tras la adición del cóctel de centelleo, se dejó que las muestras se equilibraran durante la noche. La cantidad de radiactividad unida se determinó mediante espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinaron por el procedimiento de Lowry y col. (1951).

Bibliografía

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.

Radesca, L., W.D. Bowen y L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexylamines as High-Affinity 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 LI., 2003, Generation and phenotypic analysis of receptor sigma type I (Sigma1) knockout mice, European Journal of Neuroscience, Vol. 18, 2188-2196.

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.

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

35

Tabla (I)

Ejemplo	% de unión a σ_1 10 ⁻⁷ M	% de unión a σ_1 10 ⁻⁸ M
1	79,4	46,8
2	40,1	38
3	47,3	11,3
4	88,9	57,4
5	102,3	54
6	92,7	45,5
7	67,5	46,9
8	104,1	68,3
9	97,5	73,4
10	57,0	34,2
11	23,3	17,7
12	101,7	53,2
13	27,6	4,8
14	85,7	31,0

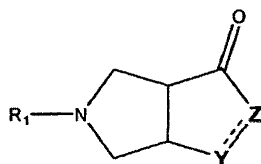
ES 2 573 004 T3

(continuación)

Ejemplo	% de unión a σ_1 10 ⁻⁷ M	% de unión a σ_1 10 ⁻⁸ M
15	71,7	29,8
18	54,1	33,3
19	43,9	2,3
20	103,3	82,0
21	72,3	28,2
22	98,3	80,3
23	103,2	94,8
24 cis	47,4	16,7
24 trans	76,1	25,2
25	83,2	37,2
26 trans	70,5	16,7
28 cis	89,6	100,5
29	32,5	-44,3
30 cis	91,9	65,2
30 trans	96,3	84,2
31	93,9	81,7
32 cis	70,3	39,8
32 trans	99,6	78,2
33	95,1	69,9
37	56,7	39
38	84	28

REIVINDICACIONES

1. Compuestos bicíclicos de tetrahidropirrol sustituidos de fórmula general (I)



(I)

en la que

5 R¹ representa

un grupo alquil-arilo en el que cualquiera del grupo alquilo y/o el arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NRR'' en los que R' y opcionalmente R'' representa independientemente para cada sustituyente

10 un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

un grupo benzhidrido, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH o SH;

en la que el enlace entre Z e Y es saturado (Y-Z); representando Y CH y representando Z CH-R⁶;

15 o

en la que el enlace entre Z e Y es insaturado (Y=Z) representando Y CH y representando Z un grupo C-R⁶; R⁶ representa

un grupo alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂;

20 un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄; un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

25 un grupo alquil-arilo en el que el grupo alquilo y/o el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; o

30 trimetilsililo;

R¹¹ representa hidrógeno

R¹² representa hidrógeno; un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo C₄₋₈ saturado o mono-insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo alquil-cicloalquilo C₄₋₈ saturado o mono-insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido;

40 en la que, si no se define de otra manera, los sustituyentes de los grupos alquil-arilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆, en la que, si no se define de otra manera, los sustituyentes de los grupos alifáticos C₁₋₆, los radicales alcoxi C₁₋₆, los grupos cicloalquilo C₄₋₈, los grupos alquil-cicloalquilo C₄₋₈ y los grupos heteroarilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' en los cuales R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

45 en la que, si no se define de otra manera, los sustituyentes de los grupos arilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo,

50

(C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)-OR', NHR', NR'R'' en los cuales R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

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

en la que, si no se define de otra manera, los grupos alquilo se seleccionan de alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₁₀ y alquilo C₁₋₁₈, en la que los grupos arilo se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antraceno;

en la que los grupos heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, benzimidazol, carbazol y quinazolina.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados porque** R¹² representa un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido; o un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido.

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

- [1] 2-bencil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [2] 5-fenil-2-((S)-1-feniletíl)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [3] 2-(4-metoxibencil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [4] 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [5] 2-bencil-5-(4-etilfenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [6] 2-bencil-5-(2-clorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [7] 2-bencil-5-(4-clorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [8] 2-bencil-5-(3-clorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [9] 2-bencil-5-(4-metoxifenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [10] 2-bencil-5-(bifenil-4-il)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [11] 2-bencil-5-(4-terbutilcarbamatéfel)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [12] 2-bencil-5-butíl-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [13] 2-benzhidríl-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [14] 2,5-dibencil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [15] 2-(4-fluorobencil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [16] 2-bencil-5-(trimetilsilil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [17] 2-bencil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [18] 2-bencil-5-terbutíl-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [19] 2-bencil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(6aH)-ona,
- [20] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-metil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4(1H,2H,5H)-ona,
- [21] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-butíl-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(1H,2H,5H)-ona,
- [22] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-etíl-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [23] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-isopropil-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [24] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-fenil-6-propil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [25] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-etíl-5-(4-fluorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [26] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-propil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [27] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-butíl-5-(4-fluorofenil)-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [28] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [29] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5,6-dibutíl-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [30] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-butíl-6-etíl-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [31] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-butíl-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [32] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-butíl-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [33] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-clorofenil)-6-metil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [34] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-fluorofenil)-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [35] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5,6-difenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [36] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-(3,5-dimetilfenil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona,
- [37] ((R,S)-5,6)-2-bencil-6-(4-metoxifenil)-5-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona; o
- [38] ((R,S)-5,6)-2-bencil-5-(4-clorofenil)-6-fenil-(3a,6a-cis)-1,2,3,3a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-4(5H)-ona;

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

4. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de tetrahidropirrol bicíclico sustituido de fórmula general (I), de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3,

estando dicho compuesto opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

5. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediadas por el receptor sigma, **caracterizado porque** la enfermedad o la afección mediadas por el receptor sigma es la enfermedad de Alzheimer;
- 5 o es diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, ictus isquémico, epilepsia, ictus, estrés, cáncer o estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad, psicosis o esquizofrenia; inflamación, o enfermedades autoinmunes;
- 10 o es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos lipoproteicos, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia;
- 15 o es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que impliquen alodinia y/o hiperalgesia.