

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 610**

51 Int. Cl.:

C07D 295/08	(2006.01)	C07C 69/74	(2006.01)
C07D 295/12	(2006.01)		
C07D 295/14	(2006.01)		
C07D 413/08	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/4453	(2006.01)		
A61K 31/445	(2006.01)		
A61K 31/4523	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2007 PCT/EP2007/058047**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2008 WO08015266**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2007 E 07788185 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2066648**

54 Título: **Compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos, su preparación y uso en medicamentos**

30 Prioridad:

04.08.2006 EP 06384013

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

14.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CUBERES ALTISEN, MARÍA ROSA;
CORBERA ARJONA, JORDI;
HOLENZ, JORG;
ORTUÑO MINGARRO, ROSA MARÍA y
IZQUIERDO SALADO, SANDRA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

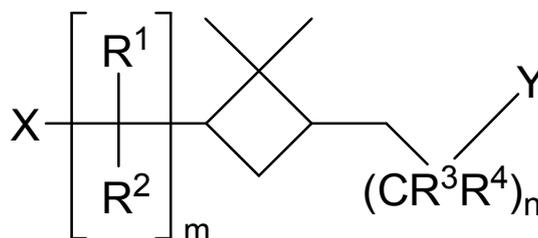
ES 2 632 610 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos, su preparación y uso en medicamentos

La presente invención se refiere a compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos de fórmula general I,



5

I,

a un procedimiento para su preparación, a medicamentos que comprenden dichos compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos así como al uso de dichos compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos para la preparación de medicamentos, que son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades que están mediados al menos parcialmente por receptores sigma.

10

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada en gran medida en los últimos años por el mejor entendimiento de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma, un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardioestimulantes de los opioides.

15

A partir de estudios de la biología y función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al.* Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando del receptor sigma conocido, rimcazol, muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de unión de sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también para algunos narcolépticos tales como haloperidol.

20

25

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse mediante isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio de sigma incluyen la modulación de la función de receptores de glutamato, la respuesta a neurotransmisores, la neuroprotección, el comportamiento y la cognición (Quirion, R. *et al.* Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión de sigma (receptores) son elementos de la membrana celular de la cascada de traducción de señales. Los fármacos que se notifican que son ligandos de sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la posibilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

30

Por tanto, existe una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos y que tengan buenas propiedades de "accesibilidad farmacológica", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

35

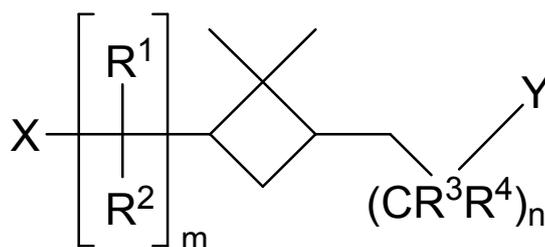
Por tanto, un objeto de la presente invención fue proporcionar compuestos que son particularmente adecuados como principios activos en medicamentos, especialmente en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con receptores sigma, preferiblemente receptores sigma-1, tales como dolor o trastornos relacionados con la ingesta de alimentos.

40

De manera sorprendente, se ha encontrado que los compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos de fórmula general I facilitados a continuación muestran una afinidad de buena a excelente por receptores sigma, en particular muestran una afinidad de buena a excelente por receptores sigma-1. Por tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con receptores sigma, preferiblemente relacionadas con receptores sigma-1.

45

Por tanto, en uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I,



I,

en la que

m es 1, ó 2;

5 n es 0 ó 1;

X e Y son diferentes

X representa un resto $-OR^5$ o un resto $-NR^6R^7$; o un radical (hetero)cicloalifático seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, (1,2,3,4)-tetrahydroquinolinilo y (1,2,3,4)-tetrahydroisoquinolinilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (= O), tioxo (= S), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-SH$ y $-NH_2$;

Y representa un resto $-OR^8$; un resto $-NR^9R^{10}$; un resto $-C(=O)-OR^{11}$; o un radical (hetero)cicloalifático seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, (1,2,3,4)-tetrahydroquinolinilo y (1,2,3,4)-tetrahydroisoquinolinilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (= O), tioxo (= S), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-SH$ y $-NH_2$;

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CF_2H$ y $-CFH_2$;

R^3 y R^4 , representando ambos un átomo de hidrógeno

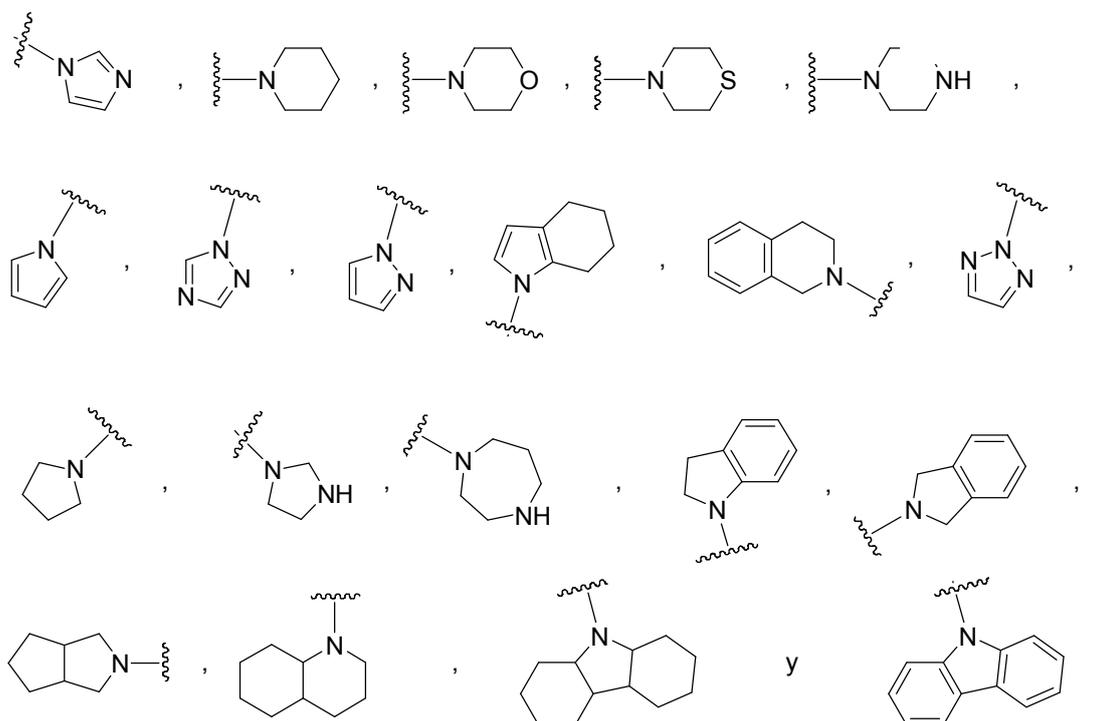
R^5 y R^8 , independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo $-(CH_2)_{1,2 \text{ ó } 3}$ y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CF_2H$, $-CFH_2$ y $-S(=O)_2-CH_3$; o un resto $-C(=O)-R^{12}$; con la condición de que

si R^5 representa hidrógeno y m es 1,

R^1 representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; y

R^2 representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CF_2H$ y $-CFH_2$

R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} , independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste



que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

R¹¹ representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; y

R¹² representa un átomo de hidrógeno; o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

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

Se prefiere un compuesto de fórmula general I, en la que

X e Y son diferentes; en la que

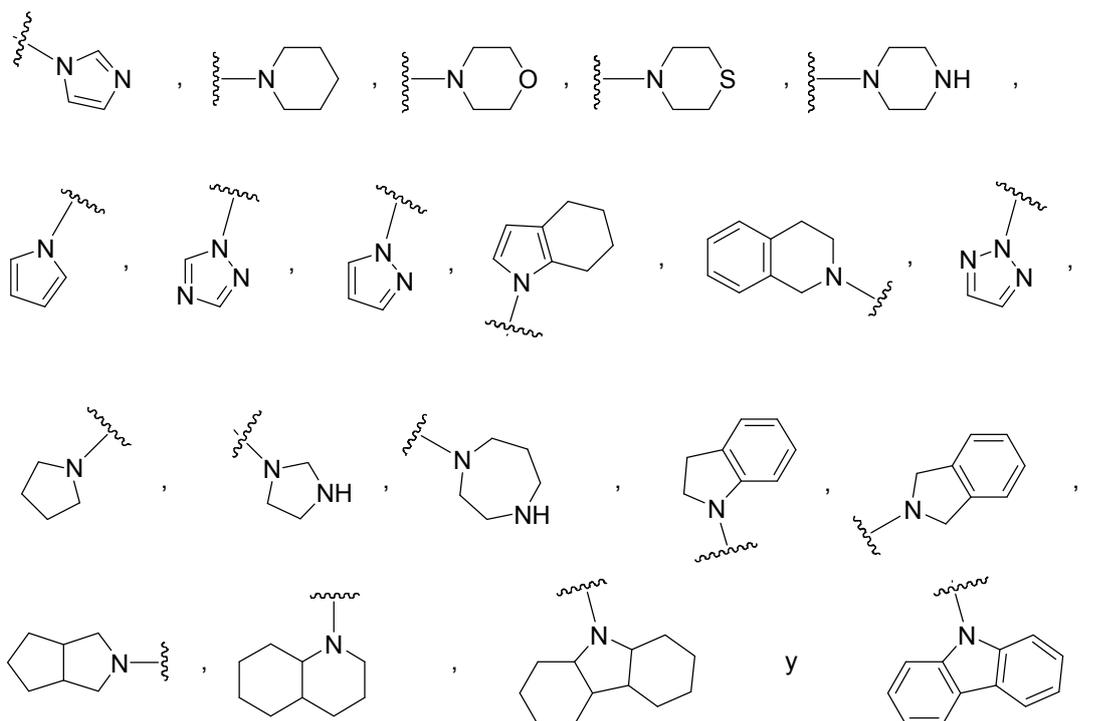
si R⁵ representa hidrógeno y m es 1,

R¹ representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

R² representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H y -CFH₂;

en la que

R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo



que puede

5 estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-OCH₂-, CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂-, -C(=O)-O-C(CH₃)₃-, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂-, -C(=O)-C(CH₃)₃-, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -HO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂-, -C(=O)-N(C₂H₅)₂-, -S(=O)₂-CH₃-, fenilo, fenetilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

10 R¹¹ representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo; y

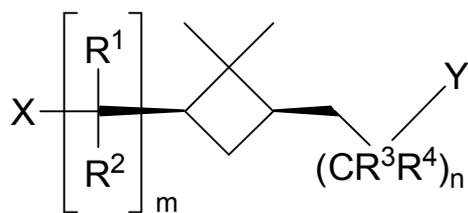
R¹² representa un átomo de hidrógeno; o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

15 Los grupos alquilenos adecuados incluyen -(CH₂)-, -CH(CH₃)-, -CH(fenil), -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅ y -(CH₂)₆-, los grupos alquilenos adecuados incluyen -CH=CH-, -CH₂-CH=CH- y -CH=CH-CH₂- y los grupos alquilenos adecuados incluyen -C≡C-, -CH₂-C≡C- y -C≡C-CH₂-.

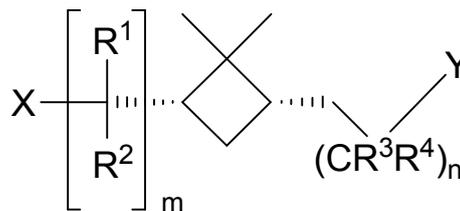
20 El término "condensado" según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillo está unido a otro anillo o sistema de anillo, mediante lo cual los términos "en anillo" o "anelado" también los usan los expertos en la técnica para designar este tipo de unión.

Un radical alqueniilo comprende al menos un doble enlace carbono-carbono, un radical alquiniilo comprende al menos un triple enlace carbono-carbono.

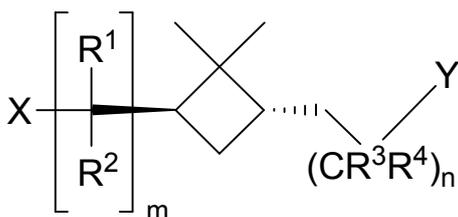
Se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmula general I, en el que los estereoisómeros tienen las fórmulas generales Ia o Ib o Ic o Id,



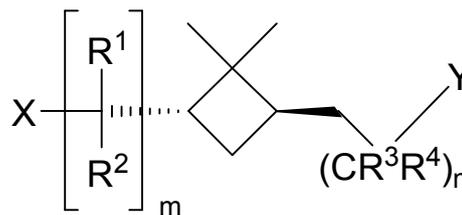
Ia,



Ib,



Ic,



Id,

en las que

m, X, Y, R¹, R², R³, R⁴ y n tienen los significados definidos anteriormente.

También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que n es 0 ó 1;

- 5 y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que m es 1;

- 10 y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

- 15 También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que X representa un resto -OR⁵ o un resto -NR⁶R⁷; y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

- 20 También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que Y representa un resto -OR⁸; un resto -NR⁹R¹⁰; un resto -C(=O)-OR¹¹; y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

- 25 También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo, y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

- 30 También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que R² representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, o fenilo que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5

sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -
5 sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que R³ y R⁴ representan ambos un átomo de hidrógeno;

10 y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que

15 R⁵ y R⁸, independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, y -S(=O)₂-CH₃ o un resto -C(=O)-R¹²;

20 y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

25 También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que

R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neo-pentilo, un radical fenilo que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u

30 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -SCF₃;

35 y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

40 También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que R¹¹ y R¹², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neo-pentilo y los otros sustituyentes tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o un solvato correspondiente del mismo.

Más particularmente, se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que

m es 1;

45 n es 0 ó 1;

X representa un resto -OR⁵ o un resto -NR⁶R⁷;

Y representa un resto -OR⁸; un resto -NR⁹R¹⁰ o un resto -C(=O)-OR¹¹;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

50 R² representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s)

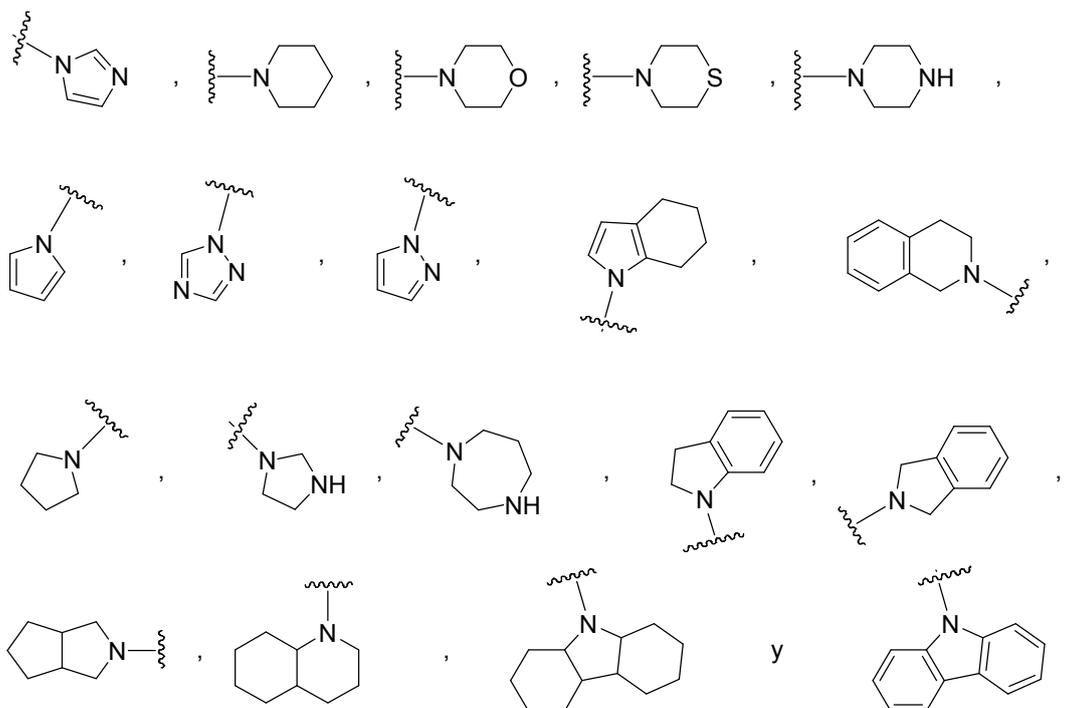
independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H y -CFH₂;

R³ y R⁴ representan ambos un átomo de hidrógeno;

- 5 R⁵ y R⁶, independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo -
 10 (CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅-F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂ y -S(=O)₂-CH₃

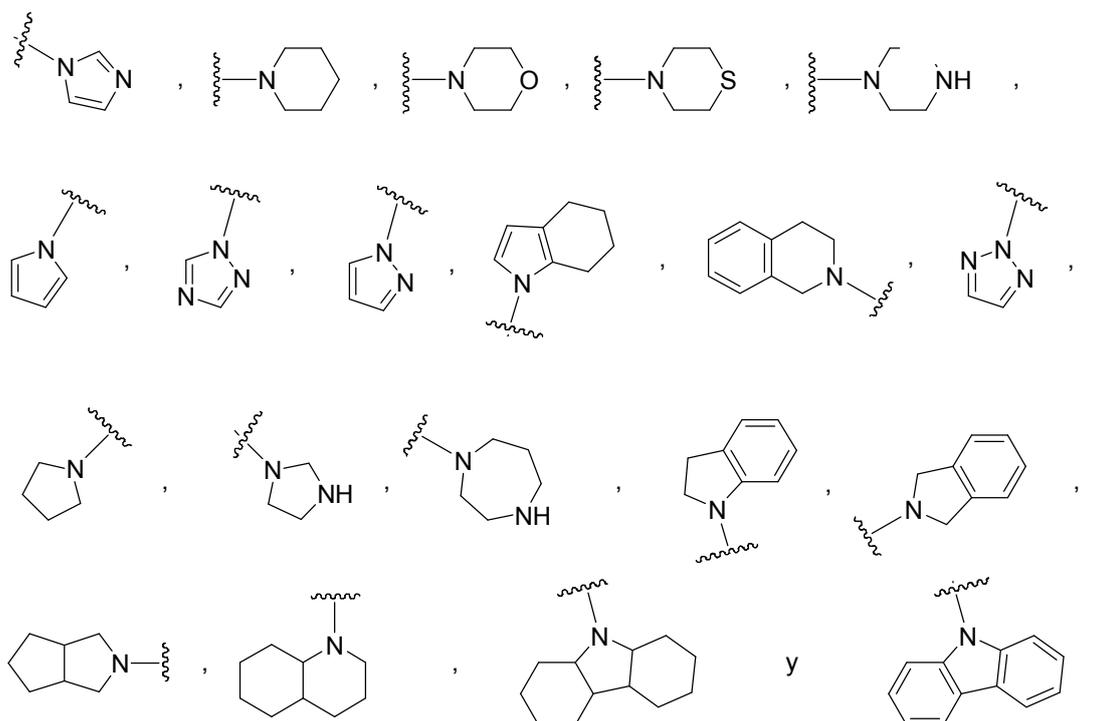
- o un resto -C(=O)-R¹²; R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s)
 15 seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂-NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂ y -S(=O)₂-CH₃;

o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



- 20 que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenetilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

R¹¹ representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; y R¹² representa un átomo de hidrógeno; o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

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

Incluso más particularmente se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que

m es 1;

n es 0 ó 1;

X representa un resto -OR⁵ o un resto -NR⁶R⁷;

Y representa un resto -OR⁸; un resto -NR⁹R¹⁰ o un resto -C(=O)-OR¹¹;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

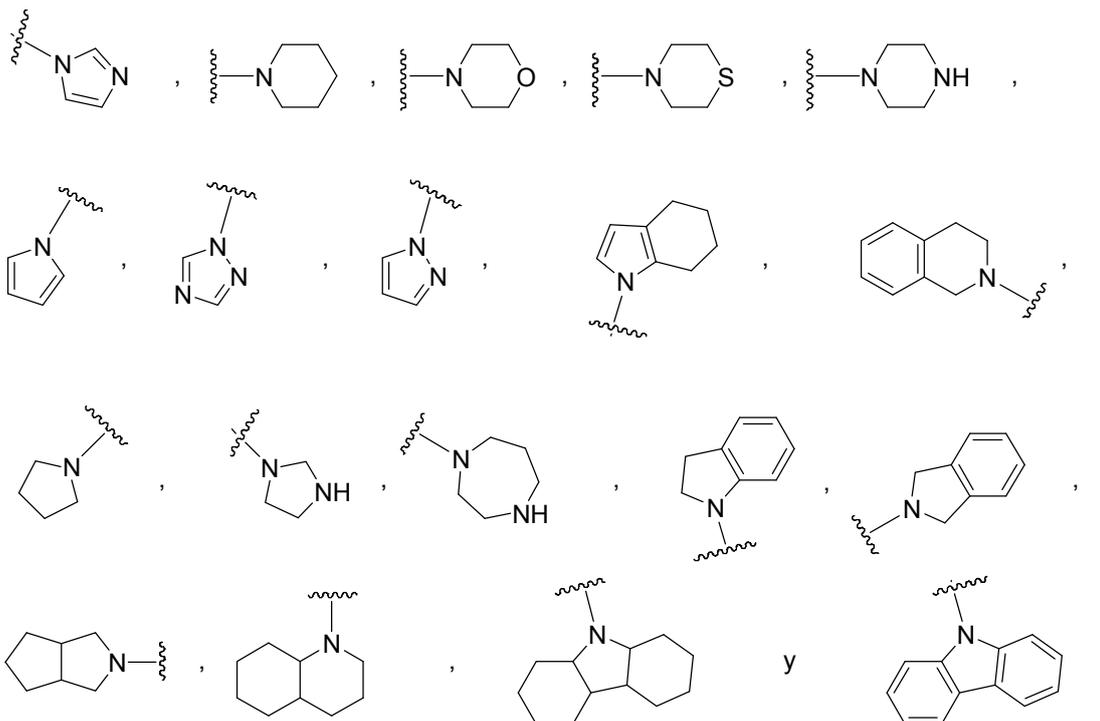
R² representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -SCF₃;

R³ y R⁴ representan ambos un átomo de hidrógeno;

R⁵ y R⁸, independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; un radical fenilo, que puede

5 estar unido mediante un grupo $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$ y que puede estar no sustituido u opcionalmer ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, n-butilo, terc-butilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$ y $-OCF_3$ o un resto $-C(=O)-R^{14}$; R^0 , R^1 , R^9 y R^{10} , independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical fenilo, que puede estar unido mediante un grupo $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$ y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-SCF_3$;

o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en

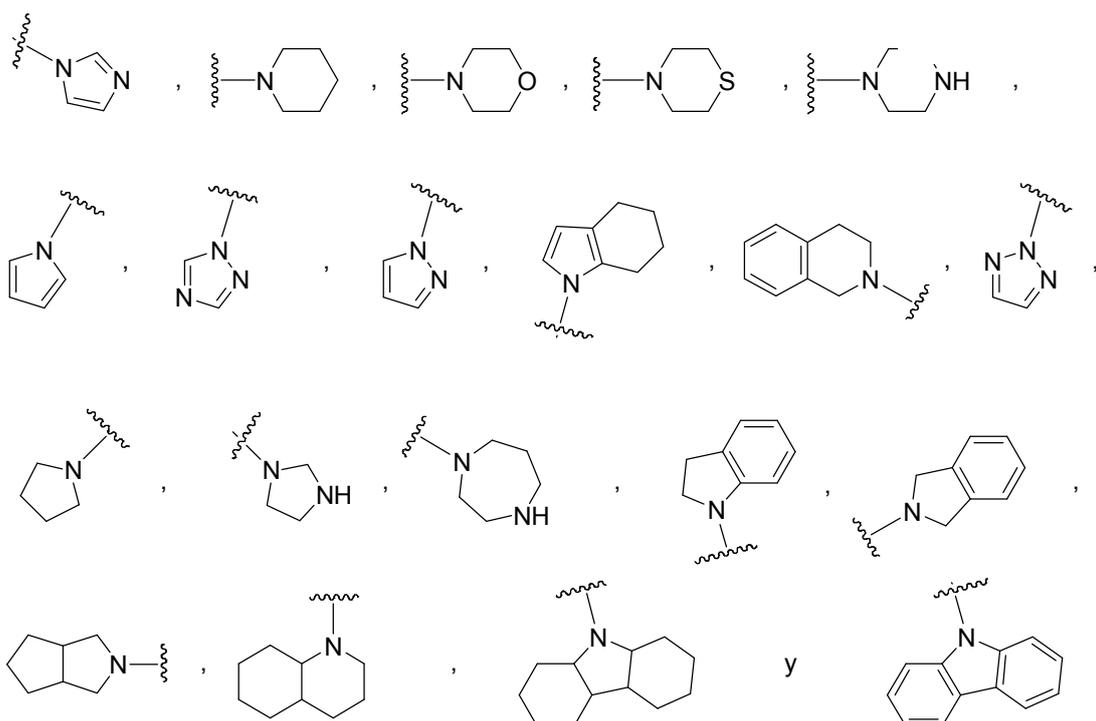


10

que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos $-NH$ con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo ($=O$), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, fenilo, fenetilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$ y $-NO_2$;

15

o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



5 que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, fenilo, fenetilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

y R¹¹ y R¹², independientemente entre sí, representan un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

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

También incluso más particularmente se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general I, en la que m es 1;

15 n es 0 ó 1;

X representa un resto -OR⁵ o un resto -NR⁶R⁷;

Y representa un resto -OR⁸; un resto -NR⁹R¹⁰ o un resto -C(=O)-OR¹¹;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

20 R² representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -SCF₃;

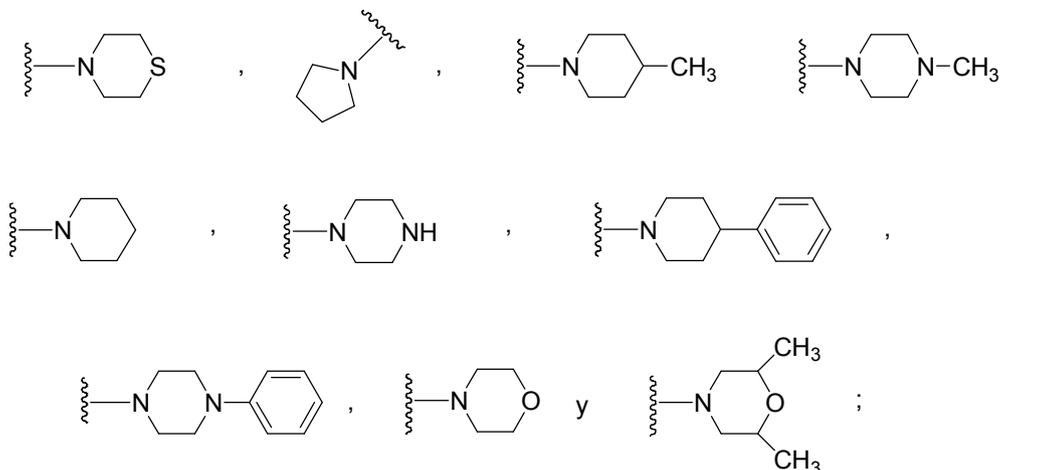
25 R³ y R⁴ representan ambos un átomo de hidrógeno;

R⁵ y R⁸, independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; un radical fenilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃ y -OCF₃ o un resto -C(=O)-R¹²;

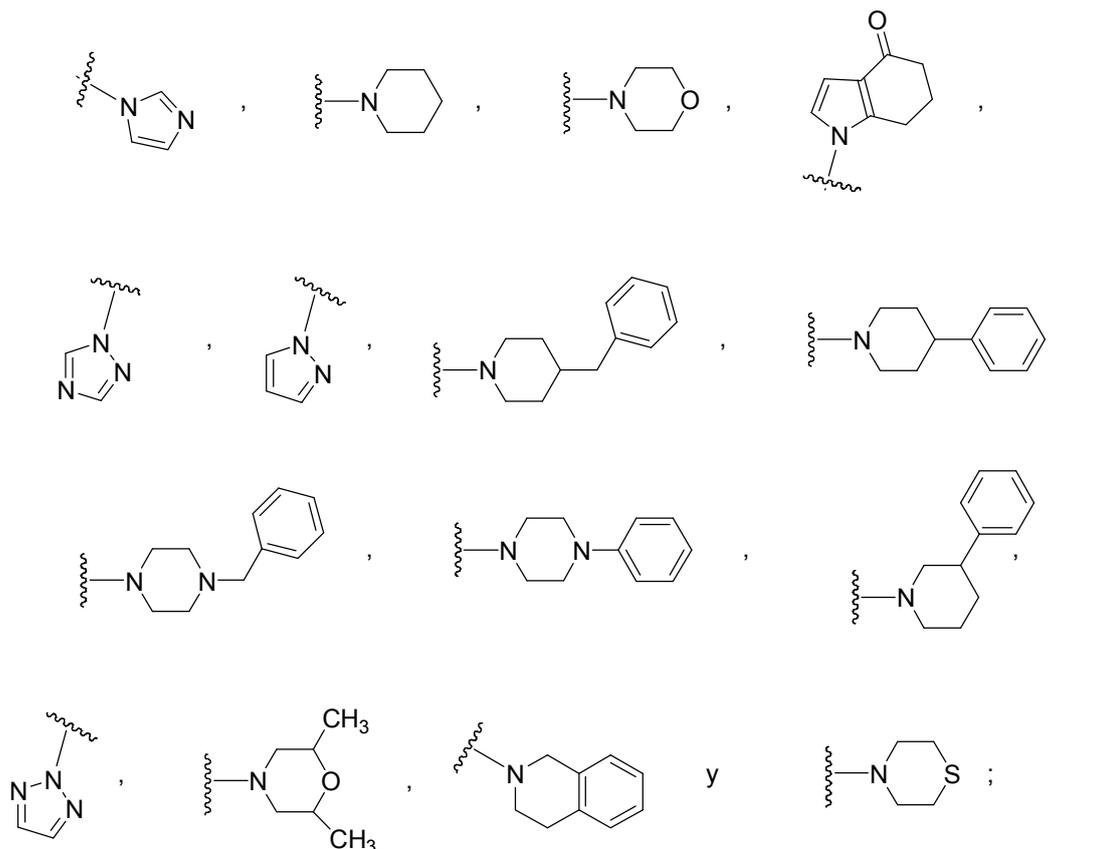
30 R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste

en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o unido mediante un grupo $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$ y que puede estar no sustituido u opcionalmente si sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-SCF_3$;

5 o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



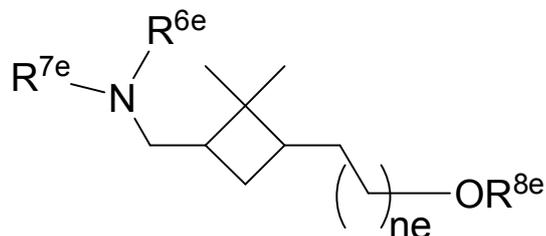
o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



10 y R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, representan un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

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

También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general Ie,



Ie,

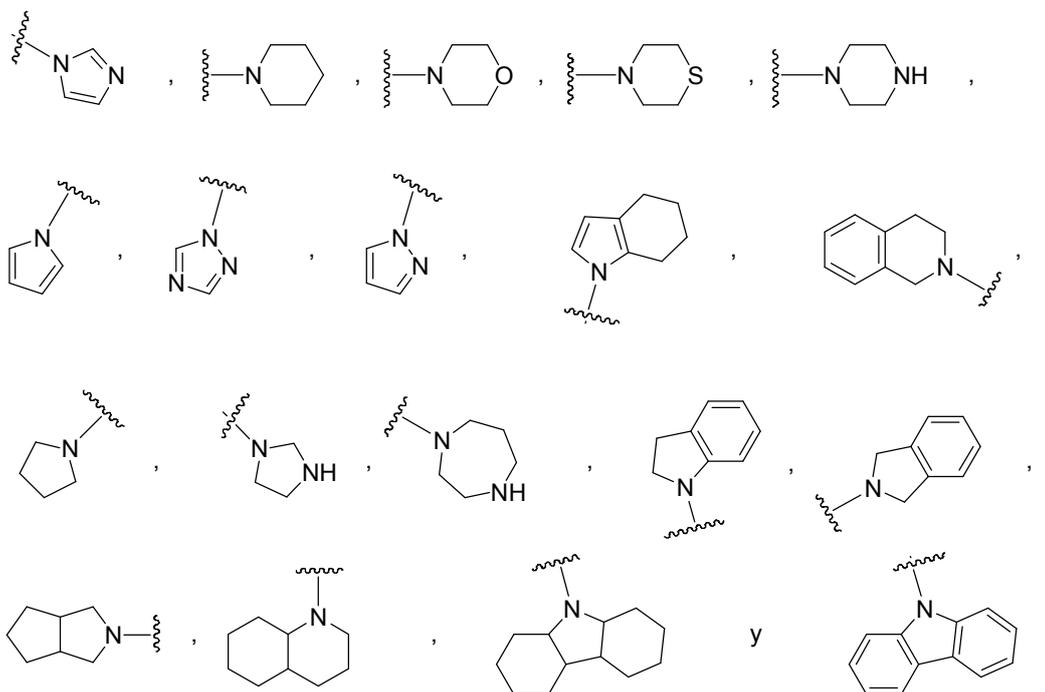
en la que

5 ne es 0 ó 1;

R^{6e} y R^{7e} , independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$ y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s)

10

o R^{6e} y R^{7e} junto con el átomo de nitrógeno puenen formar un resto seleccionado del grupo que consiste en



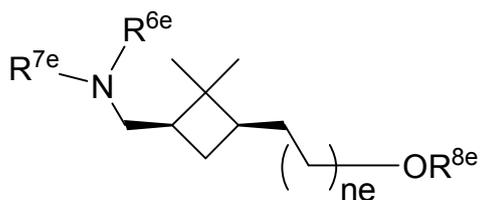
15 que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenetilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

25 R^{8e} representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$ y que puede estar no sustituido u

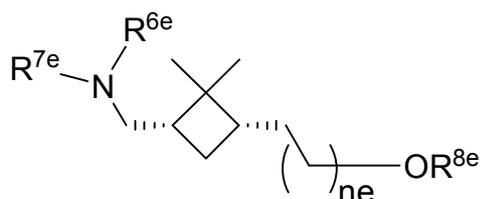
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independi
consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅-F₃, Cl,
SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂ y -S(=O)₂-CH₃ o un resto -C(=O)-R^{12e};

5 y R^{12e} representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

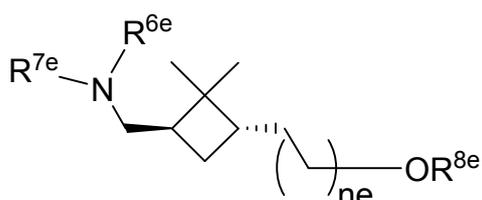
10 Se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmula general Ie, en el que los estereoisómeros tienen las fórmulas generales If o Ig o Ih o Ij,



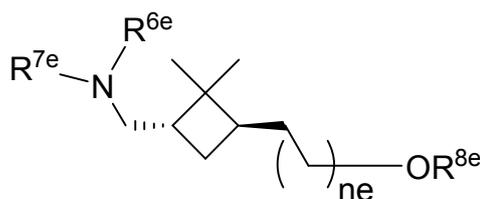
If,



Ig,



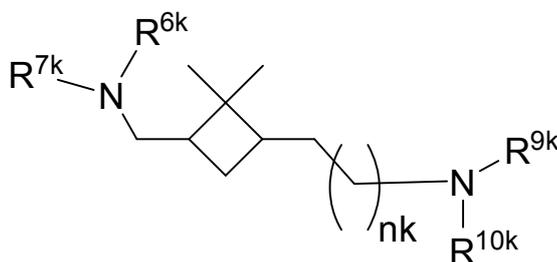
Ih,



Ij,

en las que ne, R^{6e}, R^{7e} y R^{8e} tienen los significados definidos anteriormente.

También se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo de fórmula general Ik,



Ik,

15

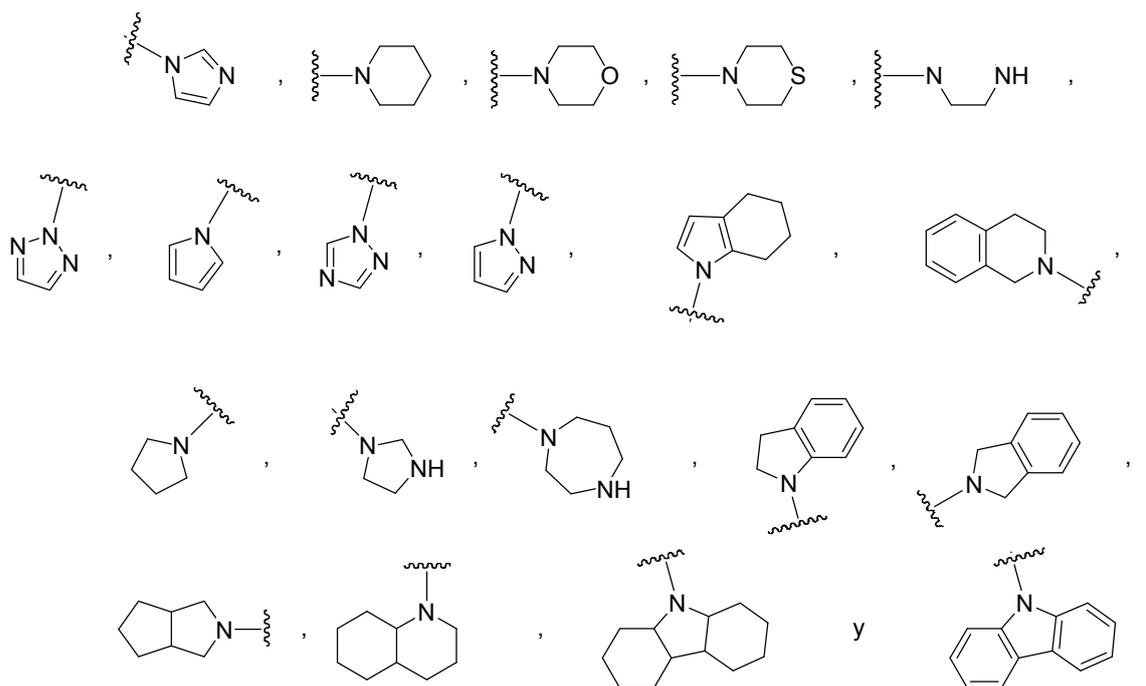
en la que

R^{6k}, R^{7k}, R^{9k} y R^{10k} son diferentes

nk es 0 ó 1;

20

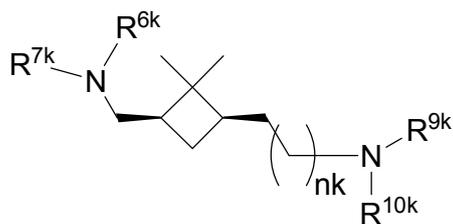
R^{6k}, R^{7k}, R^{9k} y R^{10k}, independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo,



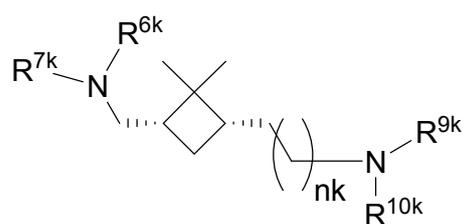
que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenetilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

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

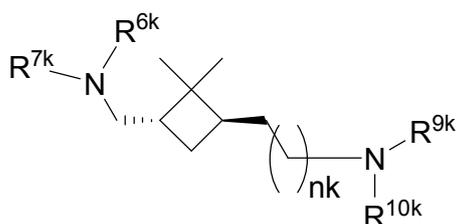
Se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmula general Ik, en el que los estereoisómeros tienen las fórmulas generales Im o In o lo o lp,



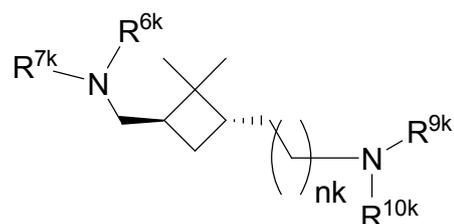
Im,



In,



Io,



Ip,

en las que nk, R^{6k}, R^{7k}, R^{9k} y R^{10k} tienen los significados definidos anteriormente.

Lo más particularmente, se prefiere un compuesto de dimetilciclobutilo seleccionado del grupo que consiste en

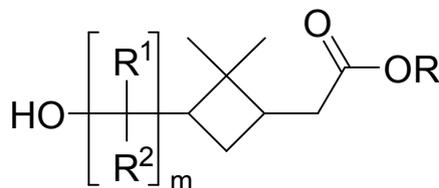
- [1] 4-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-morfolina
- 5 [2] 1-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-piperidina
- [3] 1-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina
- [4] 1-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina
- [5] 1-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina
- [6] 4-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-morfolina
- 10 [7] 1-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-piperidina
- [8] 1-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina
- [9] 1-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina
- [10] 1-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina
- [11] 1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-morfolinoetil)ciclobutil)etanol
- 15 [12] 1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclobutil)etanol
- [13] 1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-morfolinoetil)ciclobutil)-1-feniletanol
- [14] 1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclobutil)-1-feniletanol
- [15] 4-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutil)metil)-morfolina
- [16] 1-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutil)metil)piperidina
- 20 [17] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etanol
- [18] 2-((1S,3S)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etanol
- [19] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etanol

- [20] 2-((1S,3S)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etanol
- [21] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclobutil)-etanol
- [22] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)ciclobutil)-etanol
- [23] 2-((1R,3R)-3-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2,2-dimetilciclobutil)etanol
- 5 [24] 2-((1R,3R)-3-(N-bencil-N-metilamino)metil)-2,2-dimetilciclobutil)-etanol
- [25] ((1R,3R)-3-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metanol
- [26] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)-acetato de metilo
- [27] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-piperidina
- [28] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperidina
- 10 [29] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina
- [30] 4-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-tiomorfolina
- [31] 4-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-morfolina
- [32] (2S,6R)-4-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)-2,6-dimetilmorfolina
- [33] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-pirrolidina
- 15 [34] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina
- [35] oxalato de 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina
- [36] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina
- [37] oxalato de 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina
- [38] 1-(2-((1R,3R)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)-piperidina
- 20 [39] 4-(2-((1R,3R)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)-morfolina
- [40] 4-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclobutil)-metil)-morfolina
- [41] 4-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclobutil)-metil)morfolina
- [42] 4-(((1R,3R)-3-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)morfolina
- [43] 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)morfolina
- 25 [44] 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)morfolina
- [45] 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)morfolina
- [46] 1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etil)-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
- [47] 2-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [48] 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)piperidina
- 30 [49] 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)piperidina
- [50] 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)piperidina
- [51] 1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etil)-4-fenilpiperidina
- [52] 4-bencil-1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)-etil)piperidina
- [53] 1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etil)-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona y
- 35 [54] 2-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- [55] pivalato de 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo

[56] acetato de 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo

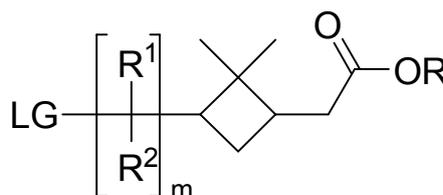
opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal del mismo, o un solvato correspondiente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

5 Todavía en otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmula general I, en la que al menos un compuesto de fórmula general II,



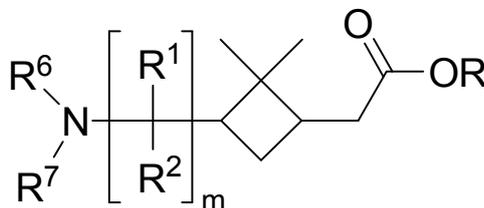
II,

10 en la que m , R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente y R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tinillo o tetrabromoetano, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en dietil éter, tetrahydrofurano, *tert*-butil metil éter y diclorometano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en diclorometano, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, para producir al menos un compuesto de fórmula general III,



III,

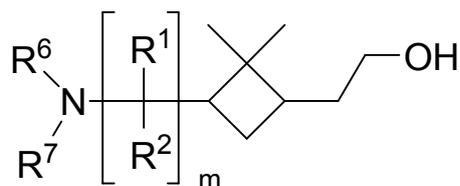
20 en la que m , R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado y LG representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, $-O-S(=O)_2-CF_3$, Cl o Br , que está opcionalmente purificado y/o aislado, y al menos un compuesto de fórmula general III se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general HNR^6R^7 , en la que R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano y tetrahydrofurano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en tetrahydrofurano, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, para producir al menos un compuesto de fórmula general IV,



IV,

en la que m , R^1 , R^2 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente y R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

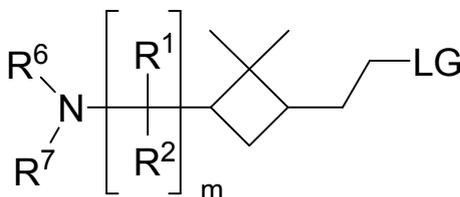
30 y al menos un compuesto de fórmula general IV se hace reaccionar con al menos un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio y diborano, preferiblemente con borohidruro de litio, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, hexano y tetrahydrofurano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en metanol y/o tetrahydrofurano, para producir al menos un compuesto de fórmula general V,



V,

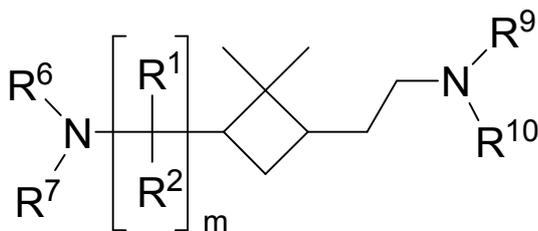
en la que m , R^1 , R^2 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

5 y al menos un compuesto de fórmula general V se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tionilo o tetrabromoetano, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, *tert*-butil metil éter y diclorometano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en diclorometano, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, para producir al menos un compuesto de fórmula general VI,



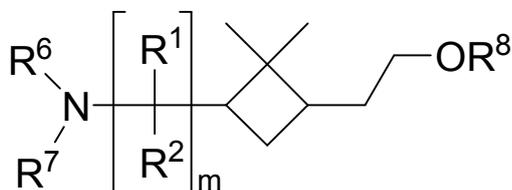
VI,

10 en la que m , R^1 , R^2 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente y LG representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, $-O-S(=O)_2-CF_3$, Cl o Br, que está opcionalmente purificado y/o aislado, y al menos un compuesto de fórmula general VI se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general HNR^9R^{10} , en la que R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano y tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, para producir al menos un compuesto de fórmula general VII,



VII,

20 en la que m , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado, o al menos un compuesto de fórmula general VI se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general $M-OR^8$, en la que R^8 tiene el significado dado anteriormente y M representa un catión monovalente seleccionado del grupo que consiste en sodio, magnesio, potasio y litio, preferiblemente M representa un catión litio, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida, diclorometano y tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en tetrahidrofurano, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, para producir al menos un compuesto de fórmula general VIII,



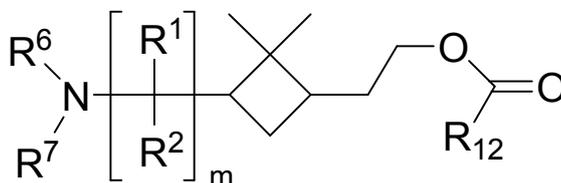
VIII,

en la que m , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado;

5 y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general VIII, en la que R^8 representa hidrógeno, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general $LG-C(=O)-R^{12}$, en la que R^{12} tiene el significado definido anteriormente y LG representa un grupo saliente, preferiblemente un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en cloro y bromo, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-

10 o con al menos un compuesto de fórmula general $HO-C(=O)-R^{12}$, en la que R^{12} tiene el significado definido anteriormente, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, preferiblemente en presencia de al menos un agente de acoplamiento,

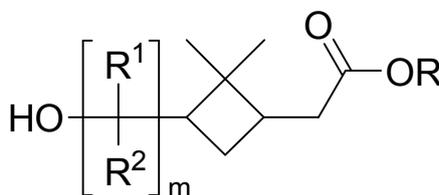
para producir al menos un compuesto de fórmula general VIIIa,



VIIIa,

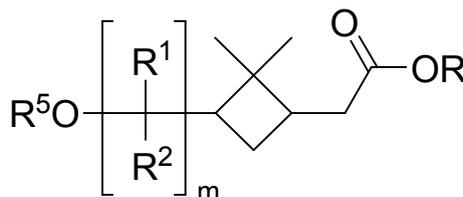
en la que m , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y R^{12} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado.

20 Todavía en otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmula general I, en la que al menos un compuesto de fórmula general II,



II,

25 en la que m , R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente y R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general R^5-LG , en la que R^5 tiene el significado dado anteriormente y LG representa un grupo saliente, preferiblemente LG representa un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-CF_3$ y $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, más preferiblemente LG representa bromo, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter y diclorometano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en diclorometano, preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidruro de sodio, butil-litio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio e hidruro de potasio, para producir al menos un compuesto de fórmula general IX,



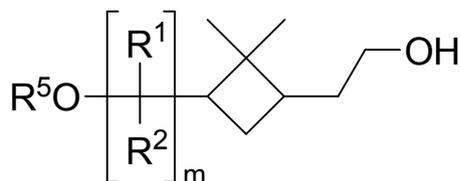
IX,

en la que m , R^1 , R^2 y R^5 tienen el significado dado anteriormente y R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o

ramificado, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

y al menos un compuesto de fórmula general IX se hace reaccionar con al menos un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruro de litio, hidruro de aluminio y litio y diborano, borohidruro de sodio, preferiblemente con borohidruro de litio, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, hexano y tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en metanol y/o tetrahidrofurano, para producir al menos un compuesto de fórmula general X,

5



X,

en la que m, R¹, R² y R⁵ tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

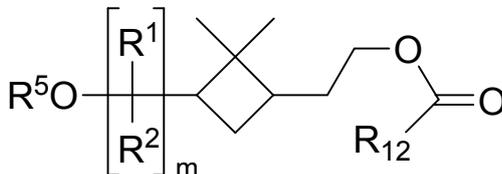
10

y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general X, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general LG-C(=O)-R¹², en la que R¹² tiene el significado dado anteriormente y LG representa un grupo saliente, preferiblemente un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en cloro y bromo, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina,

15

o con al menos un compuesto de fórmula general HO-C(=O)-R¹², en la que R¹² tiene el significado dado anteriormente, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos un agente de acoplamiento,

para producir al menos un compuesto de fórmula general Xa,



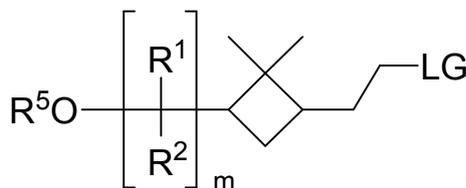
Xa,

20

en la que m, R¹, R² y R⁵ tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

y al menos un compuesto de fórmula general X se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tionilo o tetrabromoetano, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en dietil éter, tetrahidrofurano, terc-butil metil éter y diclorometano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en diclorometano, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, para producir al menos un compuesto de fórmula general XI,

25



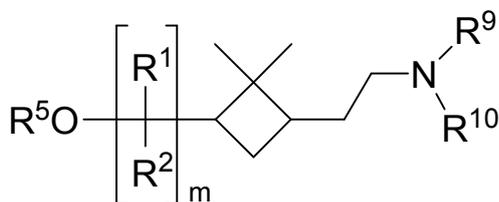
XI,

30

en la que m, R¹, R² y R⁵ tienen el significado dado anteriormente y LG representa -O-S(=O)₂-CH₃, -O-S(=O)₂-*p*-toluilo, -O-S(=O)₂-CF₃, Cl o Br, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

y al menos un compuesto de fórmula general XI se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general HNR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ tienen el significado dado anteriormente, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano y tetrahidrofurano o una

mezcla de los mismos, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, \ddagger compuesto de fórmula general XII,

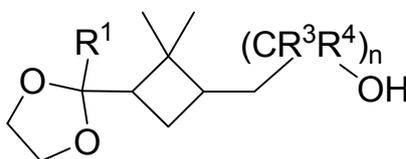


5

XII,

en la que m , R^1 , R^2 , R^5 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado.

Todavía en otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmula general I, en la que al menos un compuesto de fórmula general XIII,

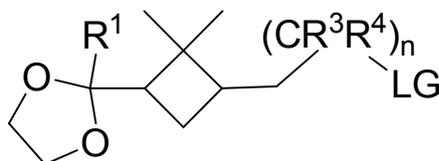


10

XIII,

en la que R^1 , R^3 y R^4 tienen el significado dado anteriormente, se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tionilo o tetrabromoetano, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en dietil éter, tetrahydrofurano, *tert*-butil metil éter y diclorometano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en diclorometano, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, para producir al menos un compuesto de fórmula general XIV,

15



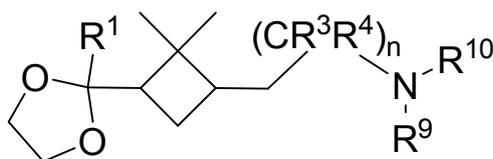
XIV,

20

en la que R^1 , R^3 y R^4 tienen el significado dado anteriormente y LG representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, $-O-S(=O)_2-CF_3$, Cl o Br, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

y al menos un compuesto de fórmula general XIV se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general HNR^9R^{10} , en la que R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano y tetrahydrofurano o una mezcla de los mismos, preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y morfolina, para producir al menos un compuesto de fórmula general XV,

25

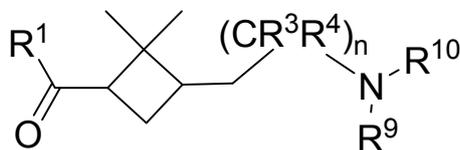


XV,

30

en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

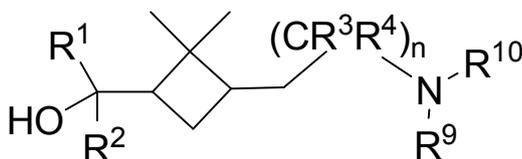
y al menos un compuesto de fórmula general XV se hace reaccionar con al menos un grupo que consiste en ácido clorhídrico, *p*-toluenosulfonato de piridinio, ácido sulfónico preferiblemente con *p*-toluenosulfonato de piridinio, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en acetona y agua o una mezcla de los mismos, dando al menos un compuesto de fórmula general XVI,



XVI,

en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

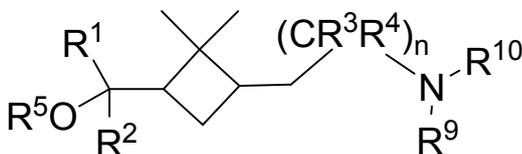
y al menos un compuesto de fórmula general XVI se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general R^2 -Li, en la que R^2 tiene el significado dado anteriormente, o R^2 -Mg-Z, en la que R^2 tiene el significado dado anteriormente y Z representa un anión seleccionado del grupo que consiste en bromuro y cloruro, preferiblemente en un medio de reacción, seleccionado del grupo que consiste en éter y tetrahidrofurano, dando al menos un compuesto de fórmula general XVII,



XVII,

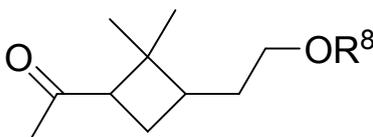
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general XVII se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general R^5 -LG, en la que R^5 tiene el significado dado anteriormente y LG representa un grupo saliente, preferiblemente LG representa un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-CF_3$ y $-O-S(=O)_2$ -*p*-toluilo, más preferiblemente LG representa bromo, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter y diclorometano o una mezcla de los mismos, más preferiblemente en diclorometano, preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidruro de sodio, butil-litio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio e hidruro de potasio, para producir al menos un compuesto de fórmula general XVIII,



XVIII,

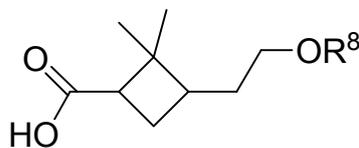
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado. Todavía en otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I **caracterizado porque** al menos un compuesto de fórmula general IXX,



IXX,

en la que R^8 tiene el significado dado anteriormente, se hace reaccionar con NaOBr, preferiblemente en un medio de

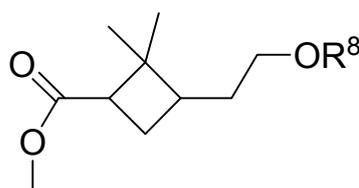
reacción, más preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que cc agua o una mezcla de los mismos, para producir al menos un compuesto de fórmula genei



XX,

5 en la que R^8 tiene el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

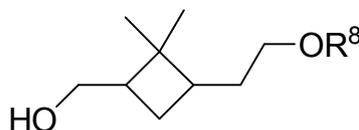
y al menos un compuesto de fórmula general XX se hace reaccionar con yoduro de metilo, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de carbonato de cesio, para producir al menos un compuesto de fórmula general XXI,



XXI,

10 en la que R^8 tiene el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

15 y al menos un compuesto de fórmula general XXI se hace reaccionar con al menos un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio y diborano, preferiblemente con borohidruro de litio, preferiblemente en un medio de reacción, para producir al menos un compuesto de fórmula general XXII,



XXII,

en la que R^8 tiene el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado.

20 Los compuestos de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip dadas anteriormente pueden purificarse y/o aislarse según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, los compuestos de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip pueden aislarse mediante la evaporación del medio de reacción, la adición de agua y el ajuste del valor de pH para obtener el compuesto en forma de un sólido que puede aislarse mediante filtración o mediante extracción con un disolvente que no es miscible con agua tal como cloroformo y purificación mediante cromatografía o recristalización en un disolvente adecuado.

25 Los compuestos de fórmulas generales HNR^6R^7 , HNR^9R^{10} , MOR^8 , R^5-LG , R^2-Li y R^2-Mg-Z están comercialmente disponibles o también pueden prepararse según procedimientos convencionales conocidos en la técnica anterior.

30 Durante algunas reacciones sintéticas descritas anteriormente o mientras se preparan los compuestos de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip, puede ser necesaria y/o deseable la protección de grupos sensibles o reactivos. Esto puede realizarse usando grupos protectores convencionales como los descritos en Protective groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts y Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1993, 3ª edición. Las partes respectivas de la descripción se incorporan al presente documento por referencia y forman parte de la descripción. Los grupos protectores pueden eliminarse cuando sea conveniente mediante medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

35 Si los compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip 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 técnica, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización con reactivos quirales.

- Los compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, I y en cada caso los estereoisómeros de los mismos pueden obtenerse en forma de una procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar dicho compuesto con al menos un ácido inorgánico y/u orgánico, preferiblemente en un medio de reacción adecuado. Los medios de reacción adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de los dados anteriormente. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, los ácidos orgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico o derivados de los mismos, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico.
- El término "sal" debe entenderse que significa cualquier forma de los compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos en la que adoptan una forma iónica o se cargan y se acoplan con un contraión (un catión o anión) o están en disolución. Mediante esto también deben entenderse complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se complejan mediante interacciones iónicas.
- El término "sal fisiológicamente aceptable" se entiende en particular, en el contexto de esta invención, como una sal (tal como se definió anteriormente) formada o bien con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales del principio activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que se toleran fisiológicamente (especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos) o con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente (especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos). Los ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclorhidrato o clorhidrato, metyoduro, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Los ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y con NH_4 .
- Los solvatos, preferiblemente los hidratos, de los compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip y en cada caso de los estereoisómeros correspondientes también pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.
- El término "solvato" según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma de los compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos en la que se han unido a ellos mediante enlace no covalente otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo, etanolato.
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip dadas anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, y opcionalmente al menos un agente auxiliar fisiológicamente aceptable. Dicho medicamento es particularmente adecuado para la regulación del receptor sigma, preferiblemente para la regulación del receptor sigma-1 y, por tanto, puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que están mediados al menos parcialmente por receptores sigma, preferiblemente receptores sigma-1.
- Preferiblemente, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionados con la ingesta de alimento, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, el aumento o la reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia, diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que está provocada por la obesidad; para la profilaxis y/o el tratamiento de la diarrea; trastornos de lipoproteínas, seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en hipercolesterolemia (hiperlipoproteinemia tipo II); hipertrigliceridemia; hipoalfalipoproteinemia y altos niveles de lipoproteína(s); artritis; hipertensión; arritmia; úlcera; discinesia tardía; estrés; cáncer; accidente cerebrovascular; accidente cerebrovascular isquémico; migraña; epilepsia; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos cognitivos; disfunción cognitiva asociada a enfermedades psiquiátricas; trastornos de la memoria; psicosis; esquizofrenia; para la profilaxis y/o el tratamiento de la drogadicción y/o abstinencia o para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adición a cocaína.
- También preferiblemente, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor neuropático, alodinia, analgesia, causalgia, dolor central, disestesia, hiperestesia, hiperalgesia, hipoalgesia, hipoestesia o neuralgia, más preferiblemente dolor neuropático, hiperalgesia o alodinia.
- En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip dadas anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, para la preparación de un medicamento adecuado para la regulación del receptor sigma, preferiblemente para la regulación del receptor sigma-1 y/o preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una

enfermedad que están mediados al menos parcialmente por receptores sigma, preferiblem

Se prefiere el uso de al menos un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip dadas anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionados con la ingesta de alimento, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, el aumento o la reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia, diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que está provocada por la obesidad; para la profilaxis y/o el tratamiento de la diarrea; trastornos de lipoproteínas, seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en hipercolesterolemia (hiperlipoproteinemia tipo II); hipertrigliceridemia; hipoalfalipoproteinemia y altos niveles de lipoproteína(s); artritis; hipertensión; arritmia; úlcera; discinesia tardía; estrés; cáncer; accidente cerebrovascular; accidente cerebrovascular isquémico; migraña; epilepsia; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos cognitivos; disfunción cognitiva asociada a enfermedades psiquiátricas; trastornos de la memoria; psicosis; esquizofrenia; para la profilaxis y/o el tratamiento de la drogadicción y/o abstinencia o para la profilaxis y/o el tratamiento de abstinencia y/o adición a cocaína.

Se prefiere el uso de al menos un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip dadas anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor neuropático, alodinia, analgesia, causalgia, dolor central, disestesia, hiperestesia, hiperalgesia, hipoalgesia, hipoestesia o neuralgia, más preferiblemente dolor neuropático, hiperalgesia o alodinia.

Se prefiere el uso de al menos un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io y Ip dadas anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, como herramienta farmacológica o como ansiolítico o como inmunosupresor.

Cualquier medicamento según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para su administración a seres humanos y/o animales, preferiblemente a seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos. El medicamento puede producirse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, del índice de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Segunda Edición, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edimburgo (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Segunda Edición, Swarbrick, J. y Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2002); "Modern Pharmaceutics", Cuarta Edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. Nueva York 2002 y "The Theory Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. Y Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Filadelfia (1986). Las descripciones respectivas se incorporan al presente documento por referencia y forman parte de la descripción. 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 la inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones. Estos medicamentos pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa. Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones que pueden administrarse por vía oral que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener componentes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, grageas, gránulos, cápsulas, pastillas para chupar, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o formas en polvo secas adecuadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para la liberación inmediata o prolongada. Las formas multiparticuladas, tales como las grageas o los gránulos, pueden cargarse por ejemplo en una cápsula, comprimirse en comprimidos o suspenderse en un líquido adecuado.

Las formulaciones de liberación prolongada, los materiales y los procedimientos para su preparación adecuados se conocen de la técnica anterior, por ejemplo, del índice de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine y colon", Encyclopedia of Controlled

Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 6 respectivas se incorporan al presente documento por referencia y forman parte de la descr

Los medicamentos según la presente invención también pueden comprender un recubrimiento entérico, de modo que su disolución depende del valor de pH. Debido a dicho recubrimiento, el medicamento puede pasar al estómago sin disolverse y el compuesto de dimetilciclobutilo respectivo se libera en el tracto intestinal. Preferiblemente, el recubrimiento entérico es soluble a un valor de pH de 5 a 7,5. Los materiales y procedimientos adecuados para la preparación se conocen de la técnica anterior.

Normalmente, los medicamentos según la presente invención pueden contener el 1% - 60% en peso de uno o más compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos tal como se define en el presente documento y el 40% - 99% en peso de una o más sustancias auxiliares (aditivos).

Las formas orales líquidas para la administración también pueden contener ciertos aditivos tales como agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsivos. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para la administración oral, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo, en 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 los seres humanos y los animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las respectivas especies o en otros factores, tales como la edad, el sexo, el peso o el grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria para los seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo desde 1 hasta 2000 mg, preferiblemente de 1 a 1500 mg, más preferiblemente de 1 a 1000, incluso más preferiblemente de 1 a 500 mg, lo más preferiblemente de 1 a 100 mg de principio activo que ha de administrarse durante una o varias ingestas por día.

A continuación se describen procedimientos para determinar la actividad farmacológica de los compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos.

PROCEDIMIENTOS FARMACOLÓGICOS:

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

Unión al receptor sigma-1

Se realizaron ensayos de preparación y unión de membrana cerebral para el receptor sigma-1 tal como se describe (DeHaven-Hudkins *et al.*, Characterization of the binding of [³H]-(+)-pentazocine to recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) con algunas modificaciones.

En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un homogeneizador Polytron PT 3000 de Kinematica a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000g durante 10 min. a 4°C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000g durante 15 min. a 4°C. Se resuspendió el sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37°C durante 30 min. y se centrifugó a 48000g durante 20 min. a 4°C. Tras esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl reciente (50 mM, pH 7,4) y se almacenó sobre hielo hasta su uso.

Cada tubo de ensayo contenía 10 µl de [³H]-(+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 µl de la suspensión de tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración de tejido final de aproximadamente 30 mg de tejido en peso neto/ml. Se definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 M. Se incubaron todos los tubos 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 [empapados previamente en una disolución de polietilenoimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Luego se lavaron los filtros cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Tras la adición de cóctel de centelleo, se dejó que las muestras se equilibraran durante la noche. Se determinó la cantidad de radiactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteínas mediante el procedimiento de Lowry *et al.* (Protein measurement with the Folin phenol reagent, J. Biol. Chem, 193, 265).

Unión al receptor sigma-2

Se realizaron estudios de unión para el receptor sigma-2 tal como se describe (Radesca *et al.*, Synthesis y Receptor

Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenil)ethyl]-2-(1-pyrrolidiny]

Affinity Receptor Ligands, J. Med. Chem. 34, 3065-3074) con algunas modifica

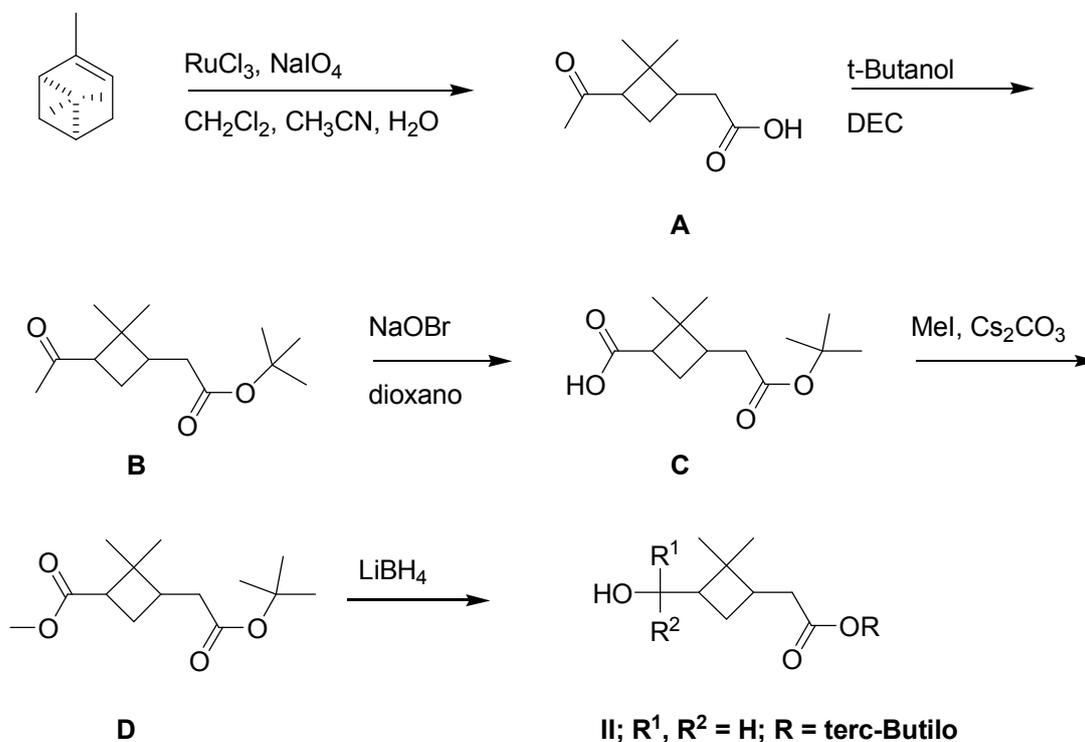
homogeneizaron cerebros de ratones deficientes en el receptor sigma de tipo 1 (sigma-1) (Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Giménez E., Cozar P., Cantero M., Dordal A., Hernández E., Pérez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu L1., 2003, Generation y phenotypic analysis of sigma receptor type I (Sigma1) knockout mice, European Journal of Neuroscience, Vol. 18, 2188-2196) en un volumen de 10 ml/g de tejido en peso neto de Tris-HCl 10 mM helado, pH 7,4, que contenía sacarosa 320 mM (tampón Tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 golpes a 500 r.p.m.) Luego se centrifugaron los homogeneizados a 1000g durante 10 min. a 4°C y se reservaron los sobrenadantes. Se resuspendieron los sedimentos mediante agitación con vórtex en tampón Tris-sacarosa helado 2 ml/g y se centrifugaron de nuevo a 1000g durante 10 min. Los sobrenadantes combinados a 1000g se centrifugaron a 31000g durante 15 min. a 4°C. Se resuspendieron los sedimentos mediante agitación con vórtex en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, y se mantuvo la suspensión a 25°C durante 15 min. Tras la centrifugación a 31000g durante 15 min., se resuspendieron los sedimentos mediante homogeneización suave en el homogeneizador Potter Elvehjem hasta obtener un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM pH 7,4.

Los tubos de ensayo contenían 10 µl de [³H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 µl de la suspensión de tejido (5,3 ml/g en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de ensayo final de 0,5 ml. Se determinó la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 M. Se incubaron todos los tubos 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 [empapados previamente en una disolución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Luego se lavaron los filtros tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Tras la adición de cóctel de centelleo, se dejó que las muestras se equilibraran durante la noche. Se determinó la cantidad de radiactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteínas mediante el procedimiento de Lowry *et al.* (Protein measurement with the Folin fenol reagent, J. Biol. Chem, 193, 265).

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos.

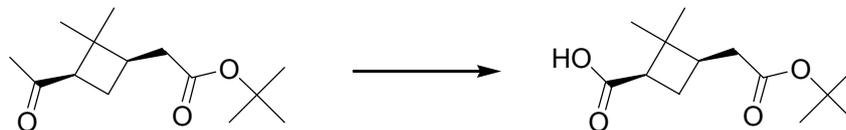
Ejemplos

Puede prepararse un compuesto de fórmula general II, en la que tanto R¹ como R² representan hidrógeno y R representa terc-butilo, partiendo de (-)-α-pineno tal como se representa en el esquema 1 a continuación.



Esquema 1.

Las condiciones de reacción exactas para cada etapa de reacción en el esquema 1 se facilitan en A. G. Moglioni *et al.* J. Org. Chem. 2000, 65, 3934-3940.

Preparación del compuesto C1:**Ácido (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**

C1

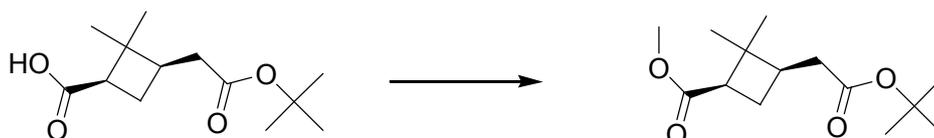
- 5 Se añadió NaOBr acuoso preparado a partir de bromo (9,4 ml, 183,2 mmoles), NaOH (28,4 g, 710,9 mmoles) y agua (237 ml) a una disolución de 2-((1*R*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil)acetato *tert*-butilo (5,5 g, 22,9 mmoles) en 1,4-dioxano (138 ml) y agua (38 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta -5°C y se agitó a una temperatura de entre -5 y 0°C durante 5 h. Se lavó la mezcla de reacción con diclorometano (4 x 200 ml). Se añadió NaHS_2O_3 acuoso al 40% a la fase acuosa básica a 0°C hasta que se alcanzó pH 5-6 y se acidificó la disolución hasta pH 2 con HCl conc. acuoso. Se extrajo la disolución ácida con diclorometano (6 x 200 ml) y se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO_4 . Se evaporó el disolvente a presión reducida dando 4,9 g de ácido (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico (90% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

- 15 1,0 (s, 3H), 1,3 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,8 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H).

Se preparó el compuesto C2 ácido (1*S*,3*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico de manera análoga al compuesto C1.

20

Preparación del compuesto D1:**(1*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de metilo**

C1

D1

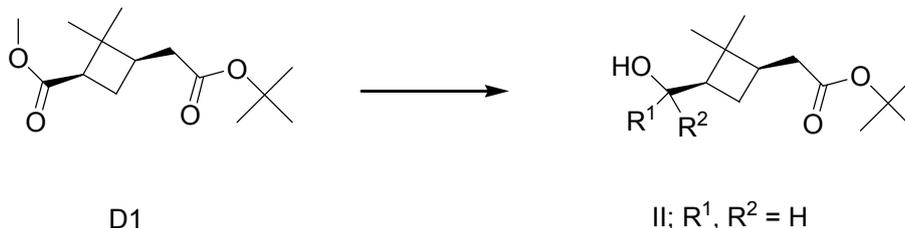
- 25 Se añadieron Cs_2CO_3 (7,9 g, 24,2 mmoles) y MeI (1,5 ml, 24,2 mmoles) a una disolución enfriada en hielo de ácido (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico (4,9 g, 20,2 mmoles) en DMF (150 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Se vertió la mezcla de reacción en EtOAc (200 ml) y se lavó la disolución con NaHCO_3 saturado acuoso (6 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se eliminaron los disolventes a vacío dando 4,1 g de (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de metilo (80% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

- 35 0,9 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,8 (dd, $J = 10,5$ Hz, $J = 11$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H).

Se preparó el compuesto D2 (1*S*,3*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de metilo de manera análoga al compuesto D1.

Preparación de los compuestos de fórmula general II:**2-((1R,3R)-3-(Hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)acetato de *tert*-butilo**

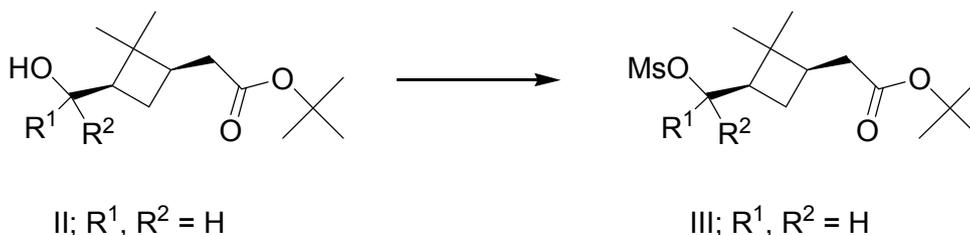
5 Se añadieron sucesivamente LiBH₄ 2 M en THF (40 ml, 80,0 mmoles) y MeOH seco (4 ml) a una disolución de ácido metil-(1R,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico (4,1 g, 16,0 mmoles) en THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó reposar la mezcla durante 15 min., luego se calentó a reflujo durante 12 h. Se destruyó el hidruro en exceso con MeOH y agua y se extrajo la disolución con CH₂Cl₂ (4 x 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄ y se evaporaron los disolventes a presión reducida dando 2-((1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)acetato de *tert*-butilo (2,9 g, 79% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 • RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

0,9 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 2,1 (m, 3H), 2,2 (m, 3H), 3,6 (m, 2H).

15

Se preparó el compuesto 2-((1S,3S)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)-acetato de *tert*-butilo tal como se describió anteriormente.

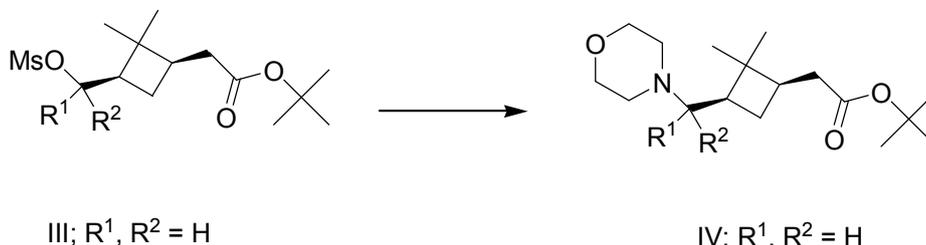
Preparación de los compuestos de fórmula general III:**20 Metanosulfonato de ((1R,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metilo**

25 Se añadieron trietilamina (1,5 ml, 10,4 mmoles) y cloruro de mesilo (0,8 ml, 9,6 mmoles) a una disolución enfriada en hielo de 2-((1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)acetato de *tert*-butilo (1,7 g, 7,4 mmoles) en diclorometano anhidro (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a 0°C durante 1 h, se lavó la mezcla de reacción con NaHCO₃ saturado acuoso (4 x 50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente dando metanosulfonato de ((1R,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metilo (1,9 g, 83% de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 • RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 2,2 (m, 6H), 3,0 (s, 3H), 4,2 (m, 2H).

Se prepararon los compuestos metanosulfonato de ((1S,3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metilo y metanosulfonato de 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil)etilo (compuesto de fórmula general (XIV) tal como se describió anteriormente.

Preparación de los compuestos de fórmula general IV:**2-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)acetato de *terc*-butilo**

5 Se calentó una mezcla de metanosulfonato de ((1R,3R)-3-((*terc*-butoxicarbonil)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metilo (1 g, 1,5 mmoles) y morfolina (25 ml, 287 mmoles) a 80°C durante 7 días bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se enfrió la mezcla, se añadió EtOAc (25 ml) y se lavó posteriormente la disolución resultante con NaHCO₃ saturado de sodio y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente para proporcionar 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)acetato de *terc*-butilo (920 mg, 95% de rendimiento).

10

• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 2,2 (m, 5H), 2,4 (m, 7H), 3,7 (m, 4H).

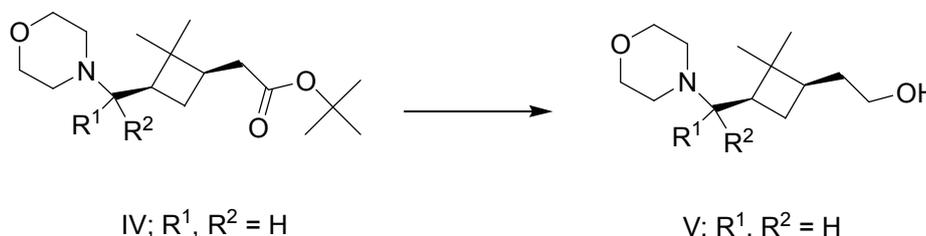
Se prepararon los compuestos siguientes de fórmula general IV tal como se describió anteriormente:

15

2-((1S,3S)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)acetato de *terc*-butilo2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)acetato de *terc*-butilo• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 8H), 2,3 (m, 4H).

20

2-((1S,3S)-2,2-Dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)acetato de *terc*-butilo**Preparación de los compuestos de fórmula general V:****2-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etanol**

25

Se añadieron sucesivamente LiBH₄ 2 M en THF (10 ml, 20,0 mmoles) y metanol seco (1 ml) a una disolución de 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)acetato de *terc*-butilo (720 mg, 2,4 mmoles) en THF anhidro (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 15 minutos de reposo, se calentó la mezcla a reflujo durante 24 h. Se destruyó el hidruro en exceso con metanol y se vertió la mezcla de reacción en agua. Se extrajo la disolución resultante con CH₂Cl₂ (5 x 60 ml) y se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄. Se eliminaron los disolventes a presión reducida dando 700 g de un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice Baker[®] usando TEA al 1% - MeOH-CH₂Cl₂ 1:9 como eluyente dando 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etanol puro (410 mg, 75%

30

de rendimiento).

• **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)**

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,2 (m, 3H), 2,4 (m, 5H), 3,6 (m, 2H), 3,7 (m, 4H).

5 • **RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)**

16,4 (1C), 30,1 (1C), 30,5 (1C), 33,4 (1C), 39,8 (1C), 39,9 (1C), 40,2 (1C), 53,9 (2C), 60,0 (1C), 61,6 (1C), 67,0 (2C).

• **EM (IFE-IT), m/z (%): 228,1 ($\text{M}+1^+$, 100)**

Se prepararon los productos siguientes de fórmulas generales y V y XVII tal como se describió anteriormente:

10

2-((1S,3S)-2,2-Dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etanol

• **$[\alpha] = -23$ ($c = 0,8$, CH_2Cl_2)**

2-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etanol

15

• **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)**

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 10H), 1,9 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,4 (m, 5H), 3,6 (m, 2H).

• **RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)**

16,4 (1C), 24,2 (1C), 25,8 (2C), 30,1 (1C), 31,3 (1C), 33,4 (1C), 40,0 (1C), 40,2 (1C), 40,4 (1C), 54,8 (2C), 60,2 (1C), 61,6 (1C).

20

• **EM (IFE-IT), m/z (%): 226,1 ($\text{M}+1^+$, 100)**

• **$[\alpha] = +16$ ($c = 0,3$, CH_2Cl_2)**

2-((1S,3S)-2,2-Dimetil-3-(piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etanol

• **$[\alpha] = -22$ ($c = 1,2$, CH_2Cl_2)**

25

2-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(4-fenilpiperidin-1-il)metil)ciclobutil)etanol

• **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)**

1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 3H), 1,8 (m, 5H), 2,1 (m, 7H), 2,5 (dd, $J = 12$ Hz, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 7,3 (m, 5H).

30

• **RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)**

16,4 (1C), 30,1 (1C), 31,2 (1C), 33,0 (1C), 33,2 (1C), 33,3 (1C), 39,9 (1C), 40,3 (1C), 40,7 (1C), 42,8 (1C), 54,3 (1C), 55,3 (1C), 60,0 (1C), 61,6 (1C), 126,2 (1C), 127,0 (2C), 128,3 (2C), 146,5 (1C).

• **EM (IFE-IT), m/z (%): 302,2 ($\text{M}+1^+$, 100)**

• **$[\alpha] = +8$ ($c = 1,3$, CH_2Cl_2)**

35

2-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-metil)ciclobutil)etanol

• **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)**

1,1 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,3 (d, $J = 4,5$ Hz, 6H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,1 Hz, 1H), 2,7 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,7 (m, 2H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 256,2 ($M+1^+$,100)

5 **2-((1*R*,3*R*)-2,2-Dimetil-3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclobutil)etanol**

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 0,9 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 2,1 (m, 4H), 2,5 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,9 (m, 2H), 3,6 (m, 2H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 240,1 ($M+1^+$,100)

10

2-((1*R*,3*R*)-2,2-Dimetil-3-(*N*-bencil-*N*-metilamino)metil)ciclobutil)etanol

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 4H), 1,9 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 3,4 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,5 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,6 (m, 2H), 7,3 (m, 5H).

15 •EM (IFE-IT), m/z (%): 262,1 ($M+1^+$,100)

((1*R*,3*R*)-3-(2-(4-Bencilpiperidin-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metanol

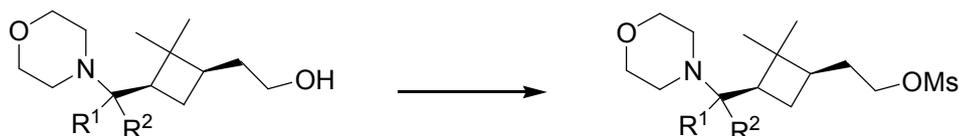
• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,94 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 9H), 2,0 (m, 4H), 2,3 (m, 2H), 2,5 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 7,2 (m, 5H).

20

Preparación de los compuestos de fórmula general VI:

Metanosulfonato de 2-((1*R*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etilo



V; $R^1, R^2 = \text{H}$

VI; $R^1, R^2 = \text{H}$

25 Se añadieron trietilamina (1,2 ml, 8,7 mmoles) y cloruro de mesilo (0,6 ml, 8,1 mmoles) a una disolución enfriada en hielo del alcohol 2-((1*R*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etanol (1,4 g, 6,2 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitación de 1 h, se lavó la mezcla de reacción con NaHCO_3 saturado acuoso (4 x 50 ml) y se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 . Se evaporó el disolvente a vacío dando el mesilato metanosulfonato de 2-((1*R*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etilo (1,6 g, 85% de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30

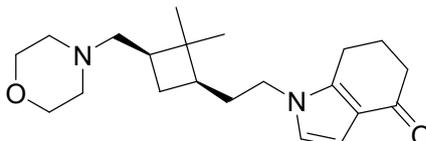
• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,2 (m, 3H), 2,4 (m, 5H), 3,0 (s, 3H), 3,7 (m, 4H), 4,2 (m, 2H).

35 Se preparó el producto siguiente de fórmula general VI tal como se describió anteriormente:

Metanosulfonato de 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,1 (m, 3H), 2,4 (m, 5H), 3,0 (s, 3H), 4,2 (m, 2H).

5 **Preparación del compuesto de ejemplo 46:****1-(2-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etil)-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona**

10 Se añadió BuLi 1,6 M en hexano (1,1 ml, 1,8 mmoles) gota a gota a una disolución enfriada en hielo de metanosulfonato de 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etilo (500 mg, 1,6 mmoles) y 6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona (245 mg, 1,8 mmoles) en DMF anhidro (45 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla protegida de la luz a reflujo durante 9 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (60 ml). Se lavó la disolución resultante con NaHCO_3 saturado acuoso y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminaron los disolventes a presión reducida dando 750 mg de 1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etil)-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona bruta, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice Baker[®] usando trietilamina al 1% en MeOH- CH_2Cl_2 1:9 como eluyente para proporcionar 1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etil)-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona pura (325 mg, 58% de rendimiento).

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

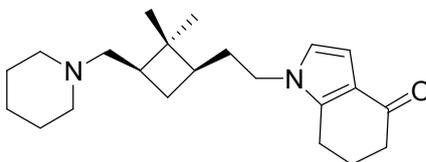
20 1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (m, 3H), 2,5 (m, 7H), 2,7 (m, 2H), 3,7 (m, 6H), 6,6 (s, 2H).

• RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)

16,2 (1C), 21,6 (1C), 23,5 (1C), 29,8 (1C), 30,0 (1C), 31,4 (1C), 37,5 (1C), 39,4 (1C), 40,0 (1C), 40,2 (1C), 45,1 (1C), 53,7 (2C), 59,6 (1C), 66,7 (2C), 105,3 (1C), 120,5 (1C), 121,9 (1C), 142,9 (1C), 194,2 (1C).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 345,2 ($\text{M}+1^+$, 100)

25 Se prepararon los compuestos siguientes de ejemplo tal como se describió anteriormente:

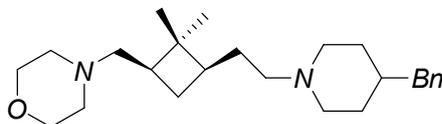
Compuesto de ejemplo 53: 6,7-Dihidro-1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etil)-1H-indol-4(5H)-ona• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (m, 3H), 2,1 (m, 6H), 2,5 (m, 7H), 2,7 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 7,3 (s, 2H).

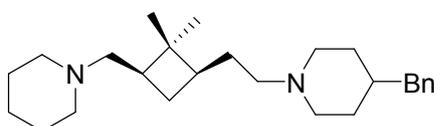
• RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)

35 16,5 (1C), 21,6 (1C), 22,7 (1C), 23,6 (2C), 23,7 (1C), 29,5 (1C), 30,9 (1C), 31,2 (1C), 37,6 (1C), 38,0 (1C), 40,6 (2C), 45,1 (1C), 53,8 (2C), 58,8 (1C), 105,4 (1C), 120,7 (1C), 121,9 (1C), 142,9 (1C), 194,0 (1C).

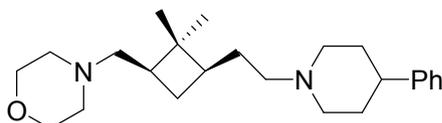
•EM (IFE-IT), m/z (%): 343,2 ($\text{M}+1^+$, 100)

Compuesto de ejemplo 42: 4-(((1R,3R)-3-(2-(4-Bencilpiperidin-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)morfolina• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

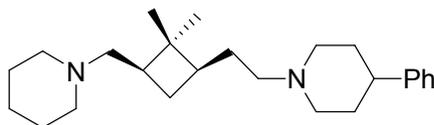
5 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,3 (m, 4H), 1,6 (m, 3H), 1,8 (m, 3H), 2,1 (m, 6H), 2,4 (m, 5H), 2,5 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (m, 2H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 385,3 ($M+1^+$,100)**Compuesto de ejemplo 52: 4-Bencil-1-(2-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etil)piperidina**• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

10 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,3 (m, 6H), 1,6 (m, 6H), 1,9 (m, 4H), 2,1 (m, 6H), 2,4 (m, 5H), 2,5 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 2,9 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (m, 2H).

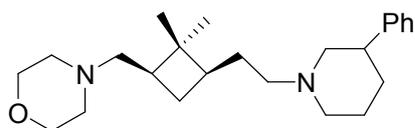
•EM (IFE-IT), m/z (%): 383,3 ($M+1^+$,100)**Compuesto de ejemplo 41: 4-(((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclobutil)metil)morfolina**• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

20 1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 6H), 2,1 (m, 7H), 2,4 (m, 7H), 3,1 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 7,3 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 371,3 ($M+1^+$,100)**Compuesto de ejemplo 51: 1-(2-(((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etil)-4-fenilpiperidina**• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

25 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (m, 5H), 2,1 (m, 6H), 2,4 (m, 9H), 3,1 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 369,3 ($M+1^+$,100)**Compuesto de ejemplo 40: 4-(((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclobutil)metil)morfolina**

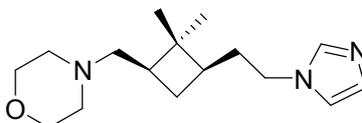


• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 3H), 2,2 (m, 4H), 2,4 (m, 9H), 3,2 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 7,3 (m, 5H).

5 •EM (IFE-IT), m/z (%): 371,2 ($\text{M}+1^+$,100)

Compuesto de ejemplo 43: 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-imidazol-1-yl)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)morfolina

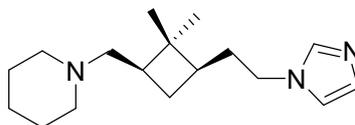


• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

10 1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,8 (m, 3H), 2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 5H), 3,7 (m, 4H), 3,9 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (s, 1H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 278,1 ($\text{M}+1^+$,100)

Compuesto de ejemplo 48: 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-imidazol-1-yl)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)piperidina



15

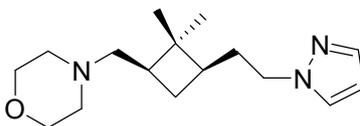
• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,6 (m, 6H), 1,7 (m, 3H), 2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 5H), 3,9 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,4 (s, 1H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 276,2 ($\text{M}+1^+$,100)

20

Compuesto de ejemplo 44: 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-pirazol-1-yl)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)morfolina

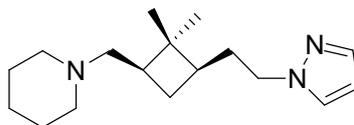


• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

25 1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 5H), 2,4 (m, 5H), 3,7 (m, 4H), 4,1 (m, 2H), 6,2 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,5 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 278,1 ($\text{M}+1^+$,100)

Compuesto de ejemplo 49: 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-pirazol-1-yl)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)piperidina

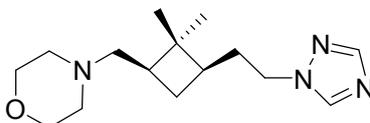


• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (m, 3H), 2,1 (m, 4H), 2,3 (m, 5H), 4,0 (m, 2H), 6,2 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,5 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

5 •EM (IFE-IT), m/z (%): 276,2 ($M+1^+$, 100)

Compuesto de ejemplo 45: 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)morfolina

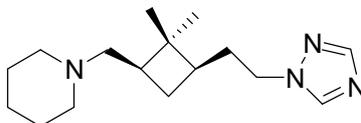


• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

10 1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,8 (m, 3H), 2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 5H), 3,9 (m, 4H), 4,1 (m, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,0 (s, 1H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 279,1 ($M+1^+$, 100)

Compuesto de ejemplo 50: 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)piperidina

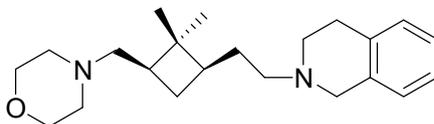


15 • RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (m, 3H), 2,1 (m, 4H), 2,5 (m, 5H), 4,0 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,1 (s, 1H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 277,2 ($M+1^+$, 100)

20 Compuesto de ejemplo 47: 1,2,3,4-Tetrahidro-2-(2-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etil)isoquinolina

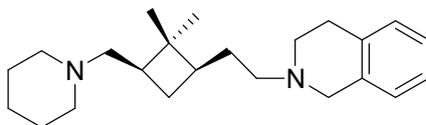


• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,2 (m, 3H), 2,5 (m, 7H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,7 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 3H).

25 •EM (IFE-IT), m/z (%): 343,3 ($M+1^+$, 100)

Compuesto de ejemplo 54: 1,2,3,4-Tetrahidro-2-(2-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etil)isoquinolina



• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,2 (m, 4H), 2,4 (m, 6H), 2,7 (m, 2H), 2,8 (s, 1H), 2,9 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 3H).

5 •EM (IFE-IT), m/z (%): 341,3 ($\text{M}+1^+$, 100)

Preparación del compuesto de ejemplo 15:

4-(((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutil)metil)morfolina

10 Se añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (2,6 ml, 4,2 mmoles) a una disolución enfriada en hielo de fenol (350 mg, 3,7 mmoles) en THF anhidro (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. Luego se añadió metanosulfonato de 2-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etilo) (500 mg, 1,6 mmoles) en 20 ml de THF y se calentó posteriormente la mezcla hasta reflujo durante 6 días y se evaporó hasta sequedad. Se vertió el residuo en EtOAc y se lavó la disolución con NaHCO_3 saturado acuoso y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente a vacío dando 879 mg de 4-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutil)metil)morfolina bruta que se sometió a cromatografía dos veces sobre gel de sílice Baker[®] (MeOH- CH_2Cl_2 1:40 y CH_2Cl_2 como los eluyentes respectivos) dando 178 mg de 4-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutil)metil)morfolina (36% de rendimiento).

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,1 (m, 5H), 2,4 (m, 5H), 3,7 (m, 4H), 3,9 (m, 2H), 6,9 (m, 3H), 7,3 (m, 2H).

20 • RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)

16,6 (1C), 29,9 (1C), 30,1 (1C), 30,5 (1C), 39,8 (1C), 40,2 (1C), 40,3 (1C), 54,3 (2C), 60,0 (1C), 66,2 (1C), 66,7 (2C), 114,5 (2C), 120,5 (1C), 129,5 (2C), 159,2 (1C).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 304,2 ($\text{M}+1^+$, 100)

• $[\alpha] = +13$ ($c = 0,9$, CH_2Cl_2)

25

Se preparó el compuesto de ejemplo 16 1-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutil)metil)piperidina de una manera similar.

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

30 0,9 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,5 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,1 (m, 5H), 2,4 (m, 5H), 3,8 (m, 2H), 6,8 (m, 3H), 7,2 (m, 2H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 302,2 ($\text{M}+1^+$, 100)

Preparación del compuesto de ejemplo 55:

Pivalato de 2-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo

35 Se añadieron trietilamina (0,8 ml, 5,7 mmoles) y cloruro de pivaloilo (0,6 ml, 5,2 mmoles) a una disolución enfriada en hielo de 2-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etanol (0,9 g, 4,0 mmoles) en diclorometano anhidro (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a 0°C durante 1 h, se lavó la mezcla de reacción con NaHCO_3 saturado acuoso (4 x 25 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente dando 1,2 g de un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice Baker[®] usando MeOH- CH_2Cl_2 1:9 como eluyente dando pivalato de 2-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo (300 mg, 24% de rendimiento). Se disolvió el compuesto en diclorometano caliente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 96 h bajo atmósfera de pentano. Se filtró el precipitado producido y se secó dando pivalato de 2-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo (250 mg,

40

20% de rendimiento).

• **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)**

5 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,2 (s, 9H), 1,5 (m, 4H), 1,8 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,3 (m, 3H), 2,6 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H).

• **RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)**

16,5 (1C), 21,9 (2C), 22,5 (1C), 27,1 (3C), 28,8 (1C), 29,2 (1C), 31,5 (1C), 36,7 (1C), 38,6 (1C), 40,2 (1C), 40,9 (1C), 52,7 (1C), 53,6 (1C), 58,2 (1C), 62,5 (1C), 178,5 (1C).

• **EM (IFE-IT), m/z (%): 310,3 ($\text{M}+1^+$, 100)**

10 • **$[\alpha]$ = - 16** ($c = 0,6$, CH_2Cl_2)

• **pf = 198°C dec.** (CH_2Cl_2 /pentano)

Se preparó el compuesto de ejemplo 56 acetato de 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo en consecuencia.

15

• **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)**

0,9 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,5 (m, 9H), 1,9 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (m, 3H), 2,3 (m, 5H), 4,0 (m, 2H).

• **EM (IFE-IT), m/z (%): 268,2 ($\text{M}+1^+$, 100)**

20 **Preparación de los compuestos de fórmula general IX:**

2-((1R,3R)-3-((Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)acetato de *terc*-butilo

25 Se agitó una mezcla enfriada en hielo de 2-((1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)acetato de *terc*-butilo (2,5 g, 10,9 mmoles) y NaH al 60 % en peso en aceite mineral (3,2 g, 78,8 mmoles) en DMF (100 ml) durante 1,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió bromuro de bencilo (7,3 ml, 61,4 mmoles) gota a gota manteniendo la temperatura a 0°C. Se dejó que se calentará la mezcla protegida de la luz y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc húmedo (100 ml) y se añadió agua (40 ml) cuidadosamente. Se lavó la emulsión resultante con NaHCO_3 saturado acuoso (5 x 75 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminaron los disolventes a vacío y se liofilizó el residuo dando 2-((1R,3R)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)acetato de *terc*-butilo (3,1 g, 85% de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30

• **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)**

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 2,2 (m, 6H), 3,5 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

Preparación de los compuestos de fórmula general X:

35 **2-((1R,3R)-3-((Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)etanol**

40 Se añadieron sucesivamente LiBH_4 2 M (19 ml, 20,0 mmoles) y MeOH seco (1,9 ml) a una disolución de 2-((1R,3R)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)acetato de *terc*-butilo (700 mg, 2,5 mmoles) en THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se calentó hasta reflujo durante 24 h. Se destruyó el hidruro en exceso con MeOH y se vertió la mezcla en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 80 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 y se eliminaron los disolventes a presión reducida dando 2-((1R,3R)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)etanol (500 mg, 79% de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,0 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

Preparación de los compuestos de fórmula general XI:

5 **Metanosulfonato de 2-((1R,3R)-3-((benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)etilo**

Se agitó una disolución enfriada en hielo del alcohol 2-((1R,3R)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)etanol (500 mg, 2,0 mmoles), cloruro de mesilo (0,2 ml, 2,6 mmoles), trietilamina ((0,4 ml, 2,8 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se lavó la mezcla de reacción con NaHCO_3 saturado acuoso (4 x 10 ml) y se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente a presión reducida dando el mesilato metanosulfonato de 2-((1R,3R)-3-((Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)etilo bruto (510 mg, 78% de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,0 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

15

Se preparó el compuesto metanosulfonato de 2-((1R,3R)-3-(1-hidroxietil)-2,2-dimetilciclobutil)etilo en consecuencia.



• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

1,0 (s, 3H), 1,1 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,8 (m, 6H), 3,0 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 2H).

20

Preparación del compuesto de ejemplo 32:

(2S,6R)-4-(((1R,3R)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-2,6-dimetilmorfolina

Se calentó una mezcla de metanosulfonato de ((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metilo (500 mg, 1,5 mmoles) y *cis*-(2R,6R)-dimetilmorfolina a reflujo durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (25 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice Baker[®] ($\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9) proporcionando (2S,6R)-4-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-2,6-dimetilmorfolina (429 mg, 81% de rendimiento).

30 • RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,2 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1,6 (m, 4H), 2,0 (m, 5H), 2,4 (dd, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,7 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

• RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)

16,4 (1C), 19,1 (1C), 19,2 (1C), 30,1 (1C), 30,3 (1C), 30,6 (1C), 39,9 (1C), 40,0 (1C), 40,1 (1C), 59,5 (2C), 60,2 (1C), 69,0 (2C), 71,6 (1C), 72,9 (1C), 127,4 (1C), 127,6 (2C), 128,3 (2C), 138,6 (1C).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 346,2 ($\text{M}+1^+$, 100)

• $[\alpha] = +8$ ($c = 2,3$, CH_2Cl_2)

Preparación del compuesto de ejemplo 29:

40 **1-(((1R,3R)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina**

Se añadió 4-fenilpiperidina (2,5 g, 15,5 mmoles) a una disolución de metanosu (benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metilo (250 mg, 0,8 mmoles) en THF seco (15 ml) y se durante 48 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a vacío y se vertió el residuo en EtOAc (25 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. Se sometió a cromatografía el residuo (320 mg) sobre gel de sílice Baker[®] (MeOH-CH₂Cl₂ 1:9) dando 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina pura (144 mg, 50% de rendimiento).

• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,7 (m, 9H), 2,1 (m, 6H), 2,5 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 10H).

• RMN de ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃)

16,4 (1C), 30,1 (1C), 30,4 (1C), 31,2 (1C), 33,4 (1C), 33,5 (1C), 40,1 (1C), 40,2 (1C), 40,4 (1C), 42,6 (1C), 54,1 (1C), 55,8 (1C), 60,0 (1C), 69,1 (1C), 73,0 (1C), 126,0 (1C), 126,8 (2C), 127,5 (1C), 127,6 (2C), 128,3 (2C), 128,4 (2C), 138,6 (1C), 146,4 (1C).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 392,3 (M+1⁺,100)

•[α] = + 14 (c = 1,9, CH₂Cl₂)

Se prepararon los compuestos siguientes de ejemplo tal como se describió anteriormente:

Compuesto de ejemplo 3: 1-(((1S,3S)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina

•[α] = - 19 (c = 0,3, CH₂Cl₂)

Compuesto de ejemplo 27: 1-(((1R,3R)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)piperidina

• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 6H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,1 (m, 3H), 2,4 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 316,3 (M+1⁺,100)

Compuesto de ejemplo 2: 1-(((1S,3S)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)piperidina

•[α] = -13 (c = 2,0, CH₂Cl₂)

Compuesto de ejemplo 31: 4-(((1R,3R)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)morfolina

• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,5 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 318,2 (M+1⁺,100)

Compuesto de ejemplo 1: 4-(((1S,3S)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)morfolina

•[α] = -16 (c = 0,7, CH₂Cl₂)

Compuesto de ejemplo 30: 4-(((1R,3R)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)tiomorfolina

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,7 (m, 9H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 334,2 ($\text{M}+1^+$,100)

5

Compuesto de ejemplo 33: 1-(((1*R*,3*R*)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)pirrolidina

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,1 (m, 5H), 2,4 (m, 4H), 2,6 (dd, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

10

• RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)

16,5 (1C), 23,3 (2C), 30,1 (1C), 30,3 (1C), 30,8 (1C), 40,0 (1C), 40,1 (1C), 42,1 (1C), 54,5 (2C), 57,2 (1C), 69,1 (1C), 73,0 (1C), 127,0 (1C), 127,5 (2C), 128,3 (2C), 138,5 (1C).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 302,2 ($\text{M}+1^+$,100)

15

Compuesto de ejemplo 28: 1-(((1*R*,3*R*)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperidina

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 0,9 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,7 (m, 8H), 2,1 (m, 4H), 2,4 (dd, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

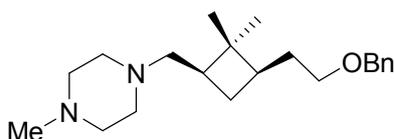
• RMN de ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3)

20

16,4 (2C), 22,0 (1C), 30,2 (1C), 30,4 (1C), 30,7 (1C), 31,2 (1C), 34,2 (1C), 34,3 (1C), 40,2 (2C), 40,5 (1C), 53,8 (1C), 54,8 (1C), 60,1 (1C), 69,2 (1C), 73,0 (1C), 127,4 (2C), 127,5 (1C), 128,3 (2C), 138,6 (1C).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 330,3 ($\text{M}+1^+$,100)

Compuesto de ejemplo 34: 1-(((1*R*,3*R*)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina



25

• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 8H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,3 (m, 5H).

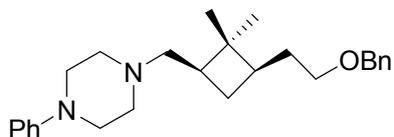
•EM (IFE-IT), m/z (%): 331,3 ($\text{M}+1^+$,100)

30

Compuesto de ejemplo 5: 1-(((1*S*,3*S*)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina



• $[\alpha] = -19$ ($c = 0,4$, CH_2Cl_2)

Compuesto de ejemplo 36: 1-(((1*R*,3*R*)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)metil)

5 • **RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)**

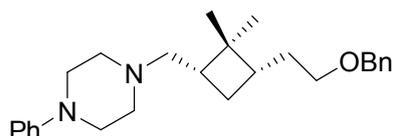
0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 3H), 2,1 (m, 4H), 2,5 (m, 5H), 3,2 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 6,9 (m, 3H), 7,4 (m, 7H).

• **RMN de ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃)**

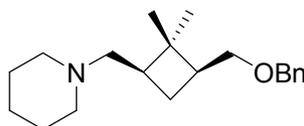
16,4 (1C), 30,1 (1C), 30,4 (1C), 30,6 (1C), 40,0 (1C), 40,1 (2C), 49,1 (2C), 53,5 (2C), 59,6 (1C), 69,1 (1C), 72,9 (1C), 115,9 (2C), 119,5 (1C), 127,4 (1C), 127,6 (2C), 128,3 (2C), 129,0 (2C), 138,7 (1C), 151,4 (1C).

10 • **EM (IFE-IT), m/z (%): 393,3 (M+1⁺,100)**

• **[α] = +11 (c = 1,2, CH₂Cl₂)**

Compuesto de ejemplo 4: 1-(((1*S*,3*S*)-3-(2-(Benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina

15 • **[α] = -15 (c = 0,3, CH₂Cl₂)**

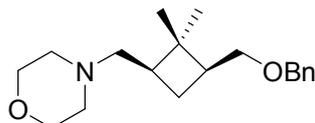
Compuesto de ejemplo 7: 1-(((1*R*,3*S*)-3-(Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)piperidina

20 • **RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)**

1,0 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 5H), 2,3 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,3 (m, 5H).

• **EM (IFE-IT), m/z (%): 302,2 (M+1⁺,100)**

• **[α] = - 8 (c = 0,5, CH₂Cl₂)**

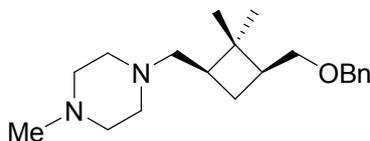
Compuesto de ejemplo 6: 4-(((1*R*,3*S*)-3-(Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)morfolina

25 • **RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)**

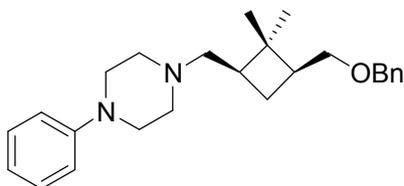
1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 2,1 (m, 5H), 2,4 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,5 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,4 (m, 5H).

• **EM (IFE-IT), m/z (%): 304,2 (M+1⁺,100)**

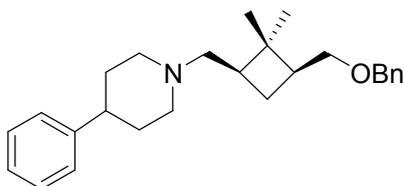
• **[α] = - 3 (c = 0,6, CH₂Cl₂)**

Compuesto de ejemplo 10: 1-(((1*R*,3*S*)-3-((Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

5 1,0 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 2,2 (m, 5H), 1,9 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 8H), 3,5 (m, 2H), 4,5 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7,4 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), *m/z* (%): 317,2 (*M*+1⁺, 100)•[α] = - 3 (*c* = 0,6, CH₂Cl₂)10 **Compuesto de ejemplo 9: 1-(((1*R*,3*S*)-3-((Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina**• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

15 1,0 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 2,2 (m, 5H), 2,6 (m, 5H), 3,4 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 4,5 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7,0 (m, 5H), 7,3 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), *m/z* (%): 379,2 (*M*+1⁺, 100)•[α] = - 9 (*c* = 0,2, CH₂Cl₂)**Compuesto de ejemplo 8: 1-(((1*R*,3*S*)-3-((Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina**20 • RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

1,0 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,9 (m, 9H), 1,9 (m, 1H), 2,2 (m, 4H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 4,5 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7,4 (m, 10H).

•EM (IFE-IT), *m/z* (%): 378,3 (*M*+1⁺, 100)•[α] = - 18 (*c* = 0,1, CH₂Cl₂)

25

Preparación de los compuestos de fórmula general XII:**1-(2-((1*R*,3*R*)-3-((Benciloxi)metil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)piperidina**

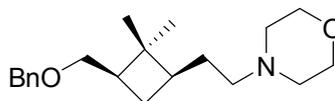


• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,3 (m, 5H).

5 •EM (IFE-IT), m/z (%): 316,2 ($\text{M}+1^+$, 100)

4-(2-((1R,3R)-3-(2-(benzoyloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)morfolina



• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

10 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 4H), 2,4 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,5 (s, 2H), 7,3 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 318,2 ($\text{M}+1^+$, 100)

15 **Preparación del compuesto de ejemplo 37: Oxalato de 1-(((1R,3R)-3-(2-(benzoyloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)-4-fenilpiperazina**

Se disolvió 1-(((1R,3R)-3-(2-(benzoyloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)-4-fenilpiperazina (83 mg, 0,2 mmoles) en EtOH caliente y se añadió ácido oxálico dihidratado (25,8 mg, 0,2 mmoles). Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h bajo atmósfera de pentano. Se filtró el precipitado producido y se secó dando el oxalato de 1-(((1R,3R)-3-(2-(benzoyloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)-4-fenilpiperazina (39 mg, 40% de rendimiento).

20 • RMN de ^1H (250 MHz, MeOD-d_4)
1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,6 (m, 3H), 2,1 (m, 4H), 2,5 (m, 5H), 3,2 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,3 (m, 7H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 393,3 ($\text{M}+1^+$, 100)

25 •pf = 162°C (EtOH/pentano)

Se preparó el producto siguiente de una manera similar:

30 **Compuesto de ejemplo 35: Oxalato de 1-(((1R,3R)-3-(2-(benzoyloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)-4-metilpiperazina**

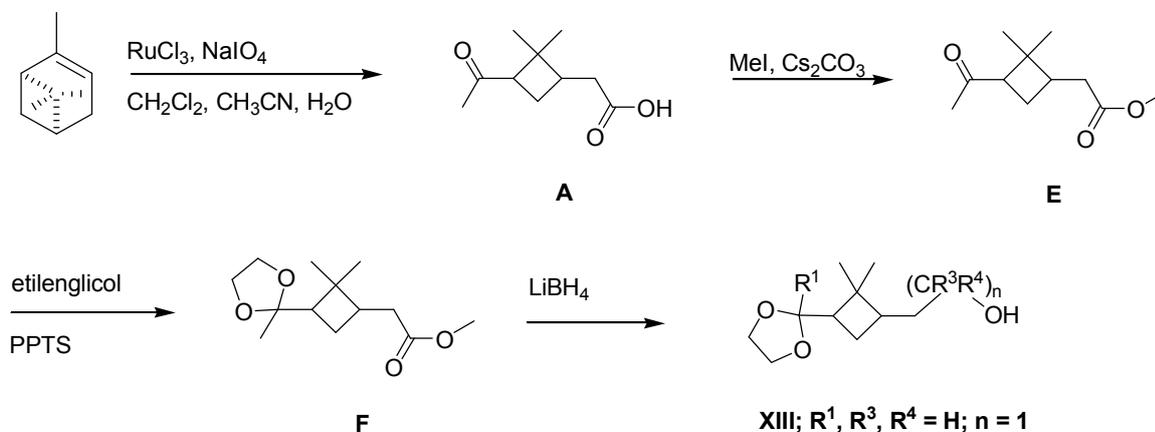
• RMN de ^1H (250 MHz, MeOD-d_4)

35 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,5 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 2,0 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,9 (m, 8H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 7,3 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 331,3 ($\text{M}+1^+$, 100)

•pf = 230°C dec. (EtOH/pentano)

Puede prepararse un compuesto de fórmula general XIII, en la que R^1 , R^3 y R^4 representan, partiendo de (-)- α -pineno tal como se representa en el esquema 2 a continuación.

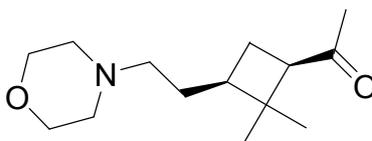


Esquema 2.

5

Preparación de los compuestos de fórmula general XVI:

1-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-morfolinoetil)ciclobutil)etanona



10

Se añadió HCl 2 M (0,1 ml, 0,2 mmoles) a una disolución de 4-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil)etil)morfolina (200 mg, 0,7 mmoles) en MeOH (10 ml) y se agitó posteriormente la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 h y se evaporó hasta sequedad. Se vertió el residuo en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente dando 1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-morfolinoetil)ciclobutil)etanona (120 mg, 71% de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

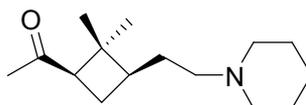
• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,3 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,9 (m, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,8 (m, 1H), 3,7 (m, 4H).

Se preparó el compuesto siguiente de fórmula general XVI de una manera similar:

20

1-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-piperidin-1-il)etil)ciclobutil)etanona



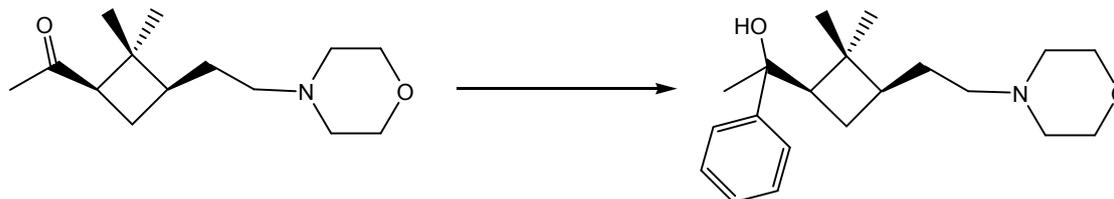
• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

0,9 (s, 3H), 1,3 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 6H), 1,9 (m, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,8 (m, 1H).

25

Preparación de los compuestos de fórmula general XVII:

Compuesto de ejemplo 13:

1-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-morfolinoetil)ciclobutil)-1-feniletanol

Se añadió fenil-litio [1,9 M en éter (0,8 ml, 1,5 mmoles)] a una disolución enfriada en hielo de 1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-morfolinoetil)ciclobutil)etanona (170 mg, 0,7 mmoles) en THF anhidro (8 ml). Se dejó que se calentara la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se destruyó el exceso de fenil-litio con éter húmedo y luego se añadió agua. Se separaron las fases y se evaporó el disolvente de la fase orgánica. Se vertió el residuo en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente y se sometió a cromatografía el residuo (225 mg) sobre sílice Baker® (EtOAc-hexano 1:3) dando (S)-1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-morfolinoetil)ciclobutil)-1-feniletanol (45 mg, 20% de rendimiento).

5

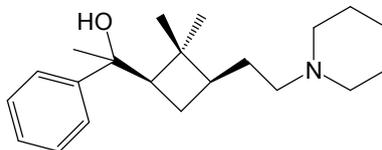
• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

1,1 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,3 (m, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 5H), 3,7 (m, 4H), 7,4 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 318,3 (M+1⁺,100)

10

15 Se preparó el producto siguiente de una manera similar:

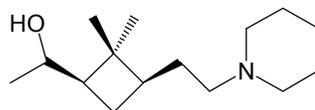
Compuesto de ejemplo 14: 1-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclobutil)-1-feniletanol

20

• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

1,1 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,4 (m, 3H), 1,5 (m, 6H), 1,6 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (m, 3H), 2,4 (m, 4H), 7,3 (m, 5H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 316,2 (M+1⁺,100)

Compuesto de ejemplo 12: 1-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclobutil)etanol

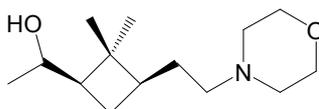
25

• RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)

1,0 (s, 3H), 1,0 (d, J = 6,25 Hz, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 8H), 1,9 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 3,7 (m, 1H).

•EM (IFE-IT), m/z (%): 240,1 (M+1⁺,100)

Compuesto de ejemplo 11: 1-((1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-morfolinoetil)-ciclobutil)etanol



• RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)

1,0 (s, 3H), 1,1 (d, $J = 6,75$ Hz, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 3,7 (m, 5H).

5 •EM (IFE-IT), m/z (%): 242,1 ($\text{M}+1^+$, 100)

Datos farmacológicos

Se sometió a prueba la unión de los compuestos de la presente invención a los receptores sigma-1 tal como se describió anteriormente.

10 Los compuestos de dimetilciclobutilo sustituidos de fórmula general I muestran una alta afinidad por los receptores sigma-1 (tabla 1).

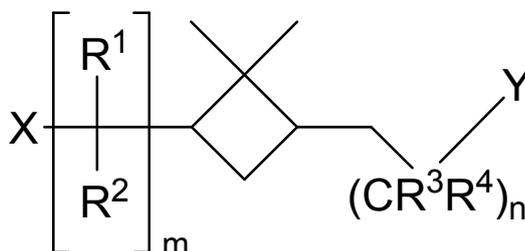
Tabla 1.

Compuesto según el ejemplo	Inhibición en porcentaje	Inhibición en porcentaje	Unión a Sigma-1 K_i (nM)
	Concentración en porcentaje (µM) 0,1000 Receptor SIGMA-1	Concentración en porcentaje (µM) 0,0100 Receptor SIGMA-1	
26	-50	23,9	
51	81,9	36,1	
48	72,4	34,3	
17	61,5	45,2	41,8
31	101,4	89,9	1,7
27	104,2	96,5	1,1
40	60,1	16,3	
54	87,1	42,2	11,7
47	92	36,8	
42	88	19,7	
25	98,3	83	1,2
49	92	45,7	4,9
53	73,6	-6,6	
52	52,6	-0,6	
50	20,9	2	
46	83	50,2	13,5
45	28,4	10,3	
44	82,8	41,7	
30	91,8	74	1

33	89,8	85,3	0,1
39	95,8	94,1	8,4
38	98,5	88,6	1,2
13	95,2	77,8	1,2
14	97,5	75,6	1,9
11	44,4	-8,3	
12	44,1	5,5	
28	100,5	93,5	5
34	96,2	92,3	3,6
35	95,9	76,7	5,3
36	88,3	65,8	47
29	95,6	76,9	16,6
32	99,1	94,6	3,6
37	98,8	79,7	33,5
19	42,3	17,1	
16	96,4	97,5	2,2
15	95,4	93,6	4,2
18	44,8	-21,4	
20	63,1	31,5	
23	70,6	27,6	
24	92	69,7	3,3
22	96,8	91,9	1,4
21	77,1	25,7	
7	101	94,5	0,79
6	98,4	91	1,3
10	99,5	86,7	0,95
9	94,7	60	14,6
8	101,2	48,3	10,9
2	95,9	66,5	1,5
1	79,7	62,8	6,1
5	92,4	42,5	
4	82,2	24,1	
3	97,7	30,2	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmula general I,



5 en la que

m es 1, ó 2;

n es 0, ó 1;

X e Y son diferentes;

10 X representa un resto -OR⁵ o un resto -NR⁶R⁷; o un radical (hetero)cicloalifático seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, (1,2,3,4)-tetrahydroquinolinilo y (1,2,3,4)-tetrahydroisoquinolinilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (= O), tioxo (= S), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OH, -SH y -NH₂;

15 Y representa un resto -OR⁸; un resto -NR⁹R¹⁰; un resto -C(=O)-OR¹¹; o un radical (hetero)cicloalifático seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, (1,2,3,4)-tetrahydroquinolinilo y (1,2,3,4)-tetrahydroisoquinolinilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OH, -SH y -NH₂;

20 R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

25 R² representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H y -CFH₂;

R³ y R⁴ representan ambos un átomo de hidrógeno;

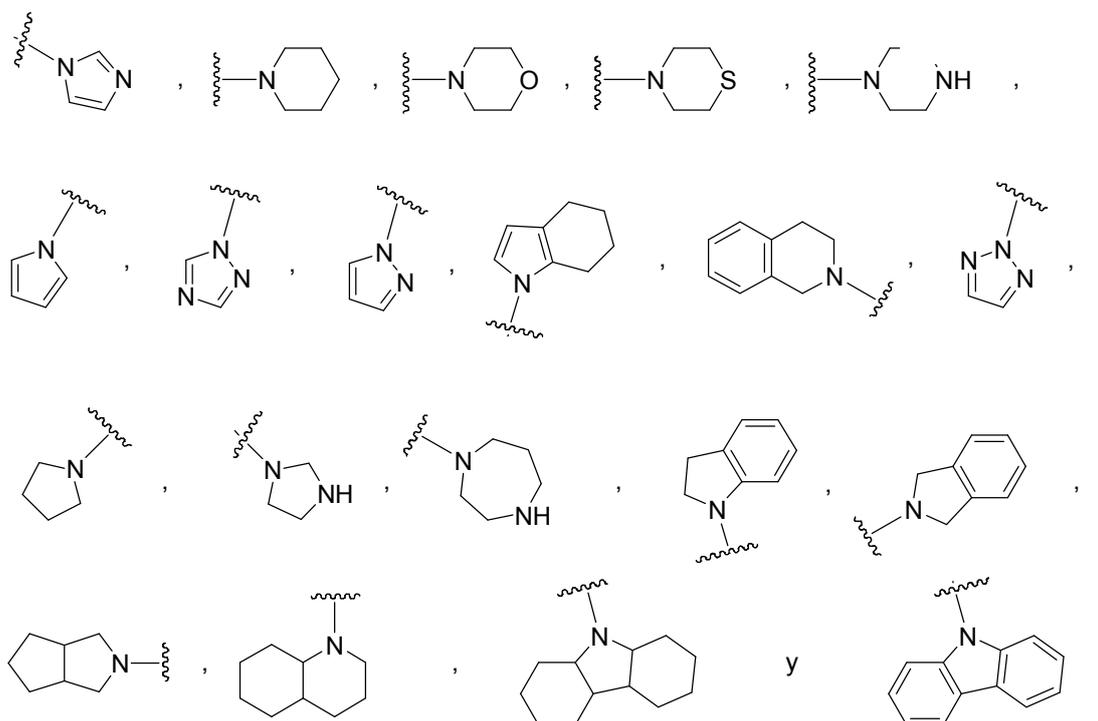
30 R⁵ y R⁸, independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂ y -S(=O)₂-CH₃ o un resto -C(=O)-R¹²;

con la condición de que

si R⁵ representa hidrógeno y m es 1,

40 R¹ representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; y

R² representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo,



que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

R¹¹ representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; y

R¹² representa un átomo de hidrógeno; o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo;

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

2. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque** m es 1.

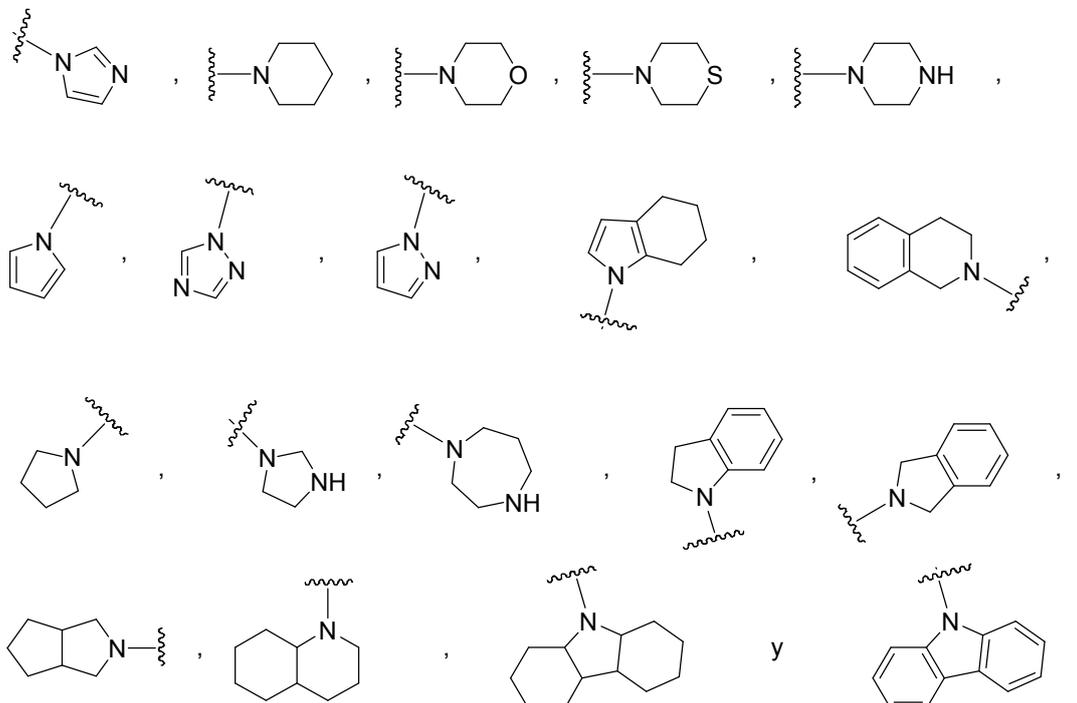
X representa un resto -OR⁵ o un resto -NR⁶R⁷;

Y representa un resto -OR⁸; un resto -NR⁹R¹⁰ o un resto -C(=O)-OR¹¹;

R⁵ y R⁸, independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅-F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂ y -S(=O)₂-CH₃ o un resto -C(=O)-R¹²;

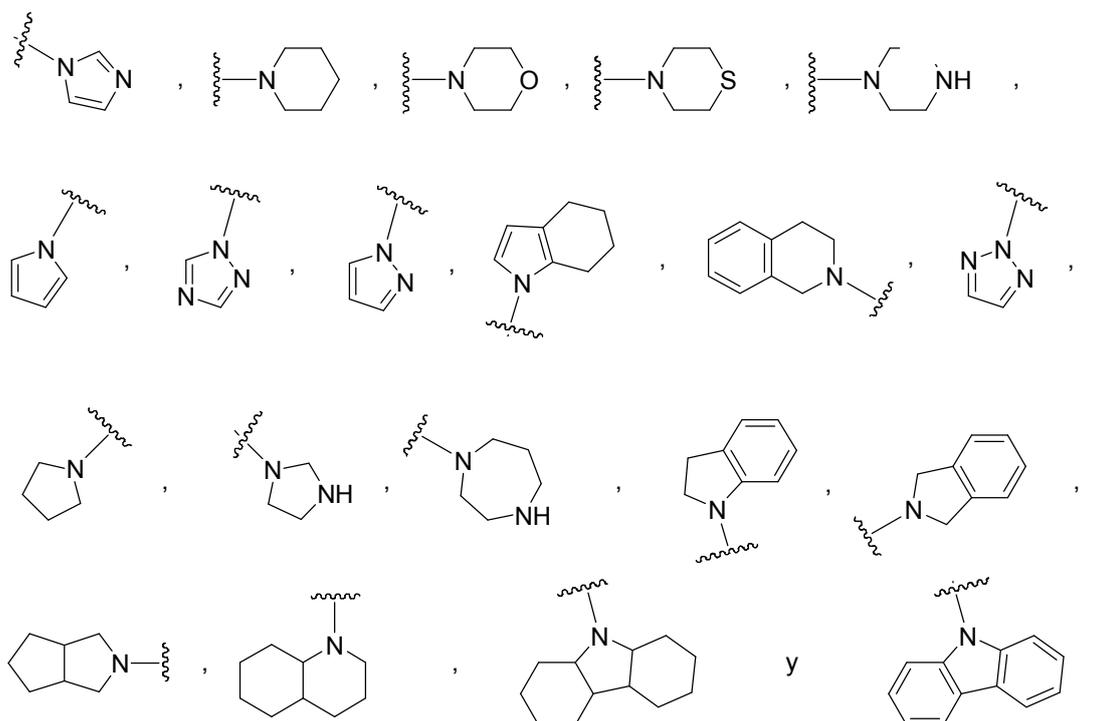
R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂ y -S(=O)₂-CH₃

o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo c



que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** m es 1;

X representa un resto -OR⁵ o un resto -NR⁶R⁷;

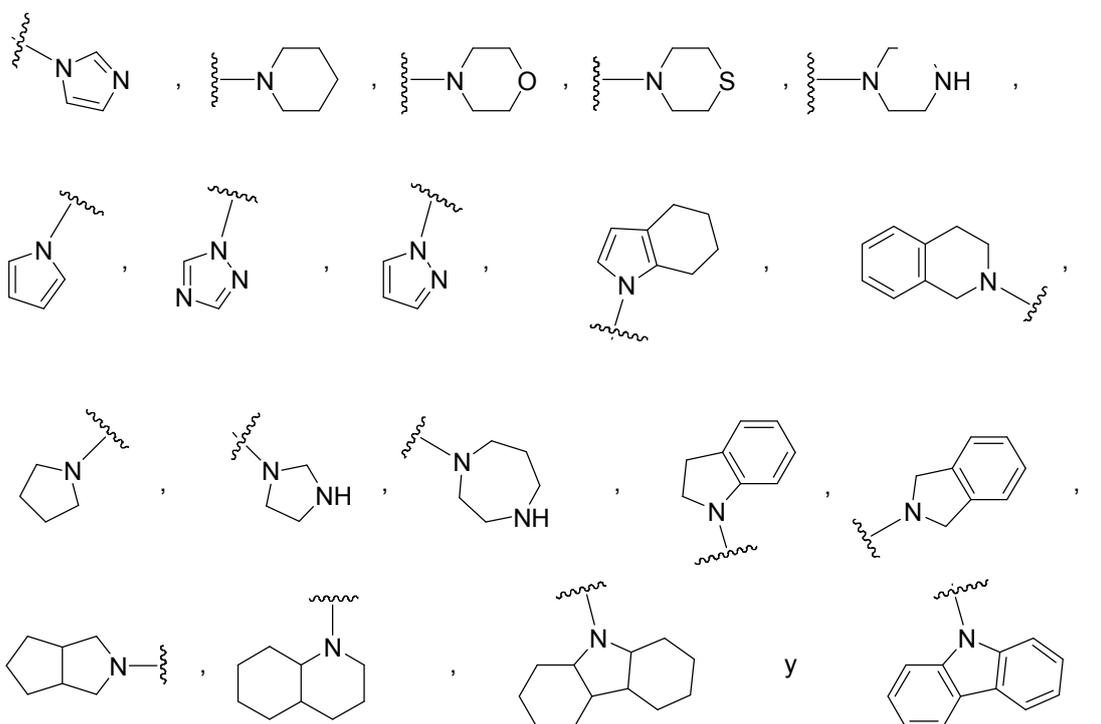
Y representa un resto -OR⁸; un resto -NR⁹R¹⁰; un resto-C(=O)-OR¹¹;

R² representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -SCF₃;

R⁵ y R⁸, independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; un radical fenilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1,2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃ y -OCF₃ o un resto -C(=O)-R¹²;

R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical fenilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1,2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -SCF₃;

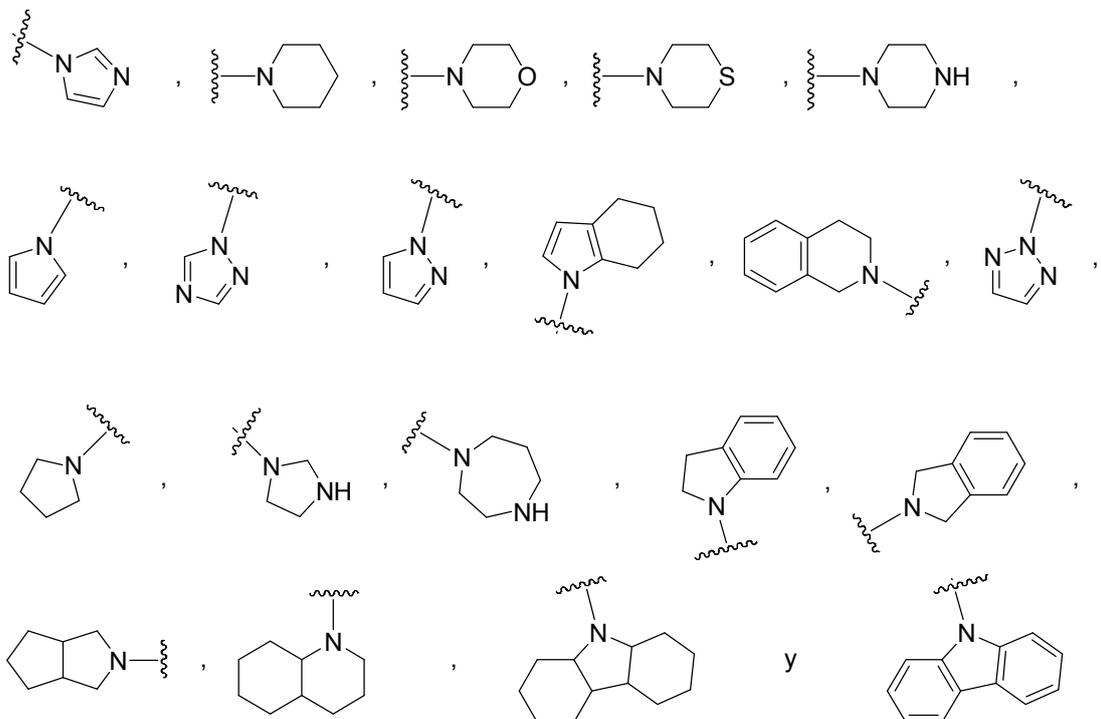
o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



5

que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, fenilo, fenetilo y bencilo, mediante lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



10

que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-

propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, fenilo, fenetilo y bencilo, mediante lo cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

5 4. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque m es 1.

X representa un resto -OR⁵ o un resto -NR⁶R⁷;

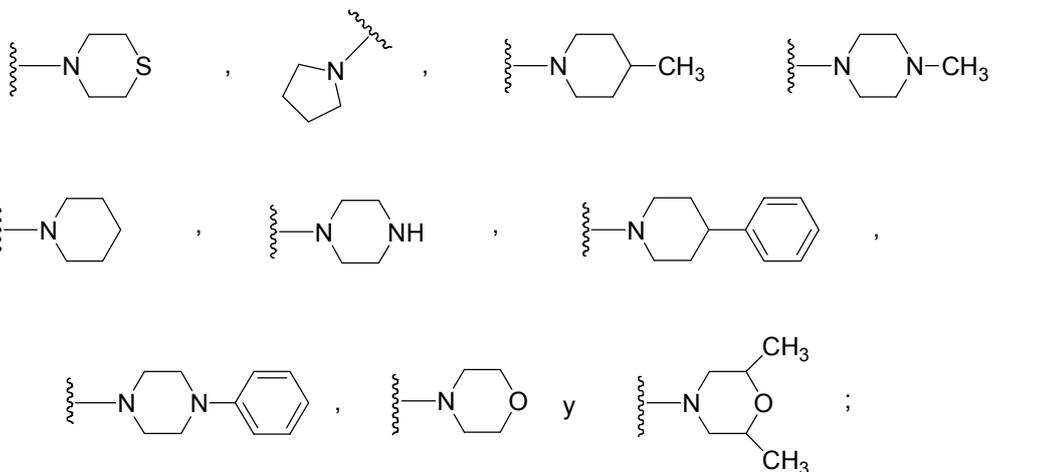
Y representa un resto -OR⁸, un resto -NR⁹R¹⁰ o un resto -C(=O)-OR¹¹;

10 R² representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -SCF₃;

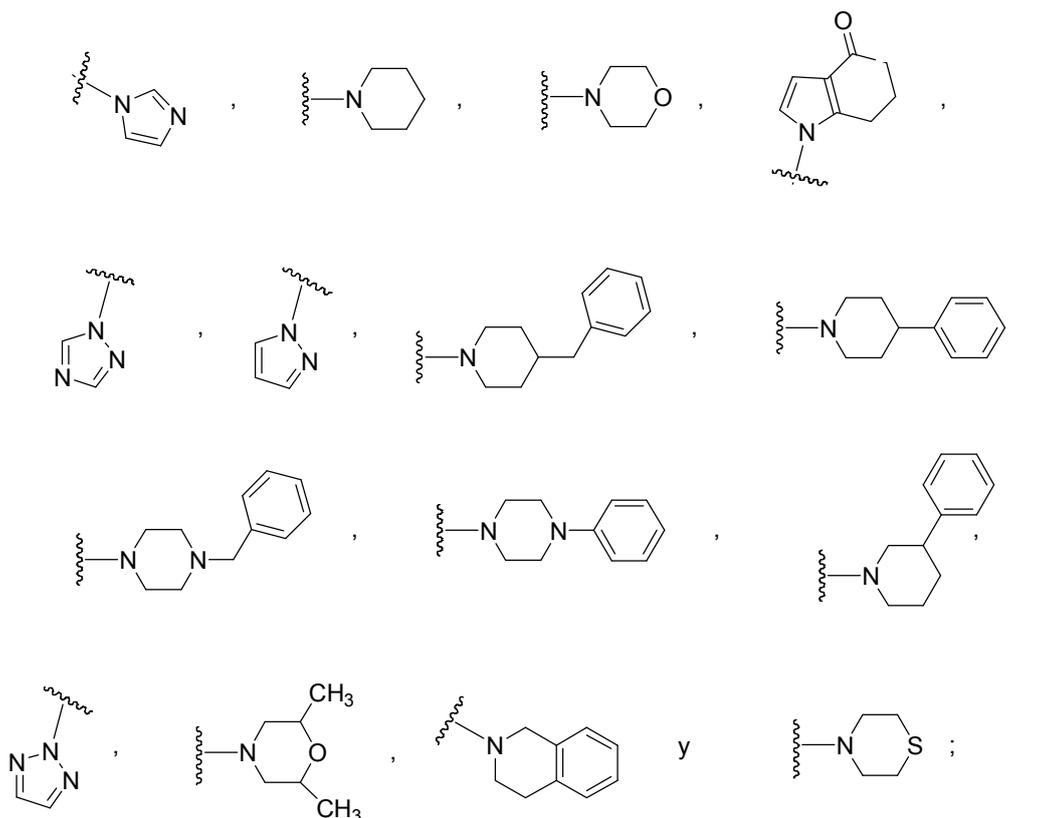
15 R⁵ y R⁸, independientemente entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno; o un radical fenilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃ y -OCF₃ o un resto -C(=O)-R¹²;

20 R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical fenilo, que está unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -SCF₃;

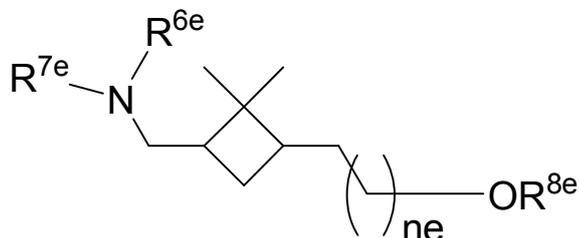
o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



25 o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



5. Un compuesto de fórmula general le según una o más de las reivindicaciones 1 o 2,



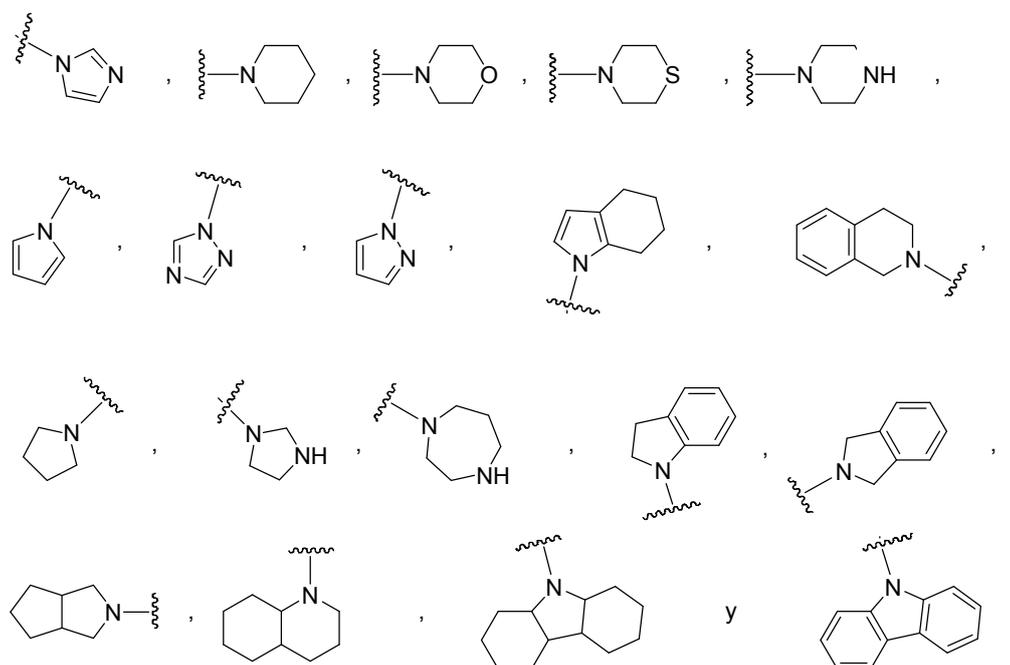
le,

5 en la que ne es 0 ó 1;

R^{6e} y R^{7e} , independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$ y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2-NO_2$, $-CHO$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C(=O)-NH_2$ y $-S(=O)_2-CH_3$;

10

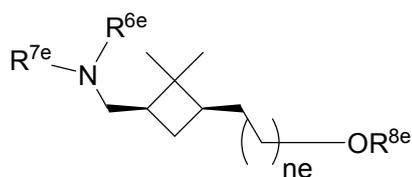
o R^{6e} y R^{7e} junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



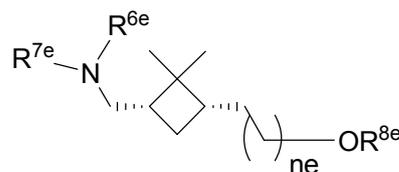
que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos –NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenetilo y bencilo, con lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

R^{8e} representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo -(CH₂)_{1, 2 ó 3} y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅-F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂ y -S(=O)₂-CH₃ o un resto -C(=O)-R^{12e}; y R^{12e} representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

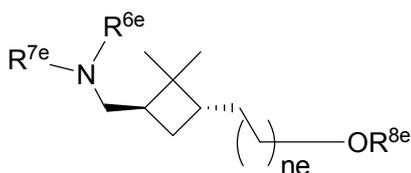
6. Un compuesto según la reivindicación 20, **caracterizado porque** los estereoisómeros tienen las fórmulas generales If o Ig o lh o lj,



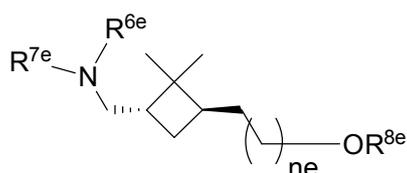
If,



Ig,



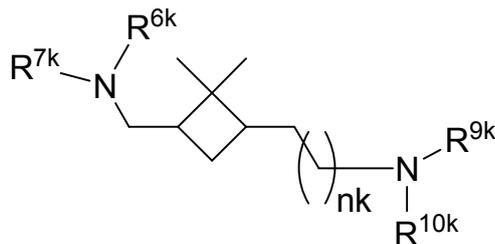
Ih,



Ij,

en las que ne , R^{6e} , R^{7e} y R^{8e} se definen tal como en la reivindicación 5.

7. Un compuesto de fórmula general Ik según una o más de las reivindicaciones 1 a 2,



Ik,

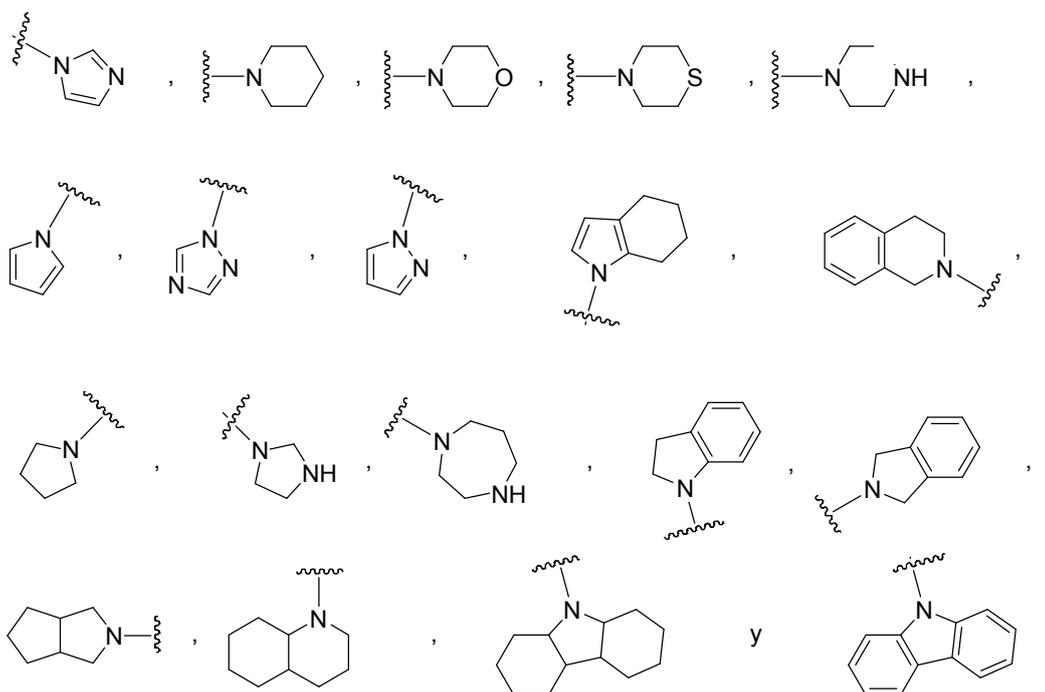
5

en la que

$R^{6k}R^{7k}N$ - y $R^{9k}R^{10k}N$ - son diferentes;

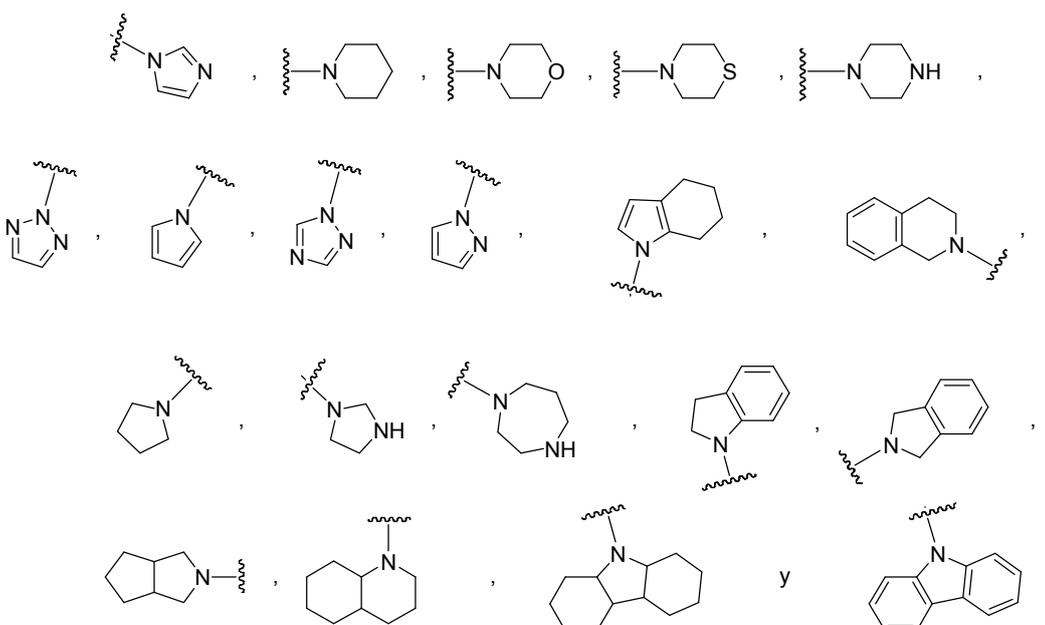
10 R^{6k} , R^{7k} , R^{9k} y R^{10k} , independientemente entre sí, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo; o un radical arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, que puede estar unido mediante un grupo $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$ y que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, F, Cl, Br, I, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -OH, -SH, $-NH_2-NO_2$, -CHO, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C(=O)-NH_2$ y $-S(=O)_2-CH_3$;

15 o R^{6k} y R^{7k} junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en



que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -S(=O)₂-CH₃, fenilo, fenilo y bencilo, con lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

o R^{9k} y R^{10k} junto con el átomo de nitrógeno puente forman un resto seleccionado del grupo que consiste en

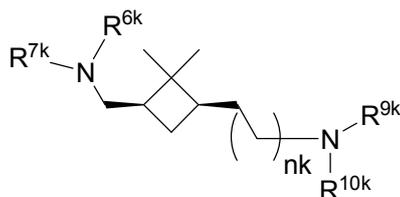


que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido en cualquier posición incluyendo los grupos -NH con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-

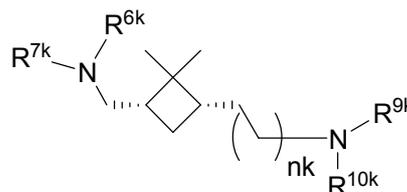
CH₂-CH₂-CH₃, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃,
CHO, -CF₂H, -CFH₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂,
CH₃, fenilo, fenetilo y bencilo, con lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con
1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo,
isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -SH, -NH₂ y -NO₂;

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

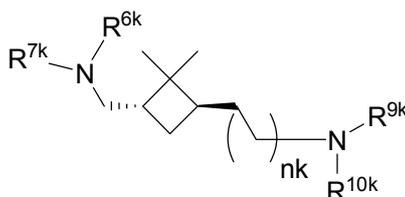
8. Un compuesto según la reivindicación 7, **caracterizado porque** los estereoisómeros tienen las fórmulas
generales Im o In o lo o lp,



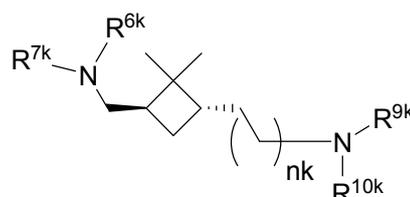
Im,



In,



lo,



lp,

en las que nk, R^{6k}, R^{7k}, R^{9k} y R^{10k} se definen tal como en la reivindicación 7.

9. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado del grupo que consiste en

[1] 4-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-morfolina

[2] 1-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-piperidina

[3] 1-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina

[4] 1-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina

[5] 1-(((1S,3S)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina

[6] 4-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-morfolina

[7] 1-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-piperidina

[8] 1-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina

[9] 1-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina

[10] 1-(((1R,3S)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina

[13] 1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-morfolinoetil)ciclobutil)-1-feniletanol

[14] 1-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclobutil)-1-feniletanol

[15] 4-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutil)metil)-morfolina

[16] 1-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutil)metil)piperidina

[17] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etanol

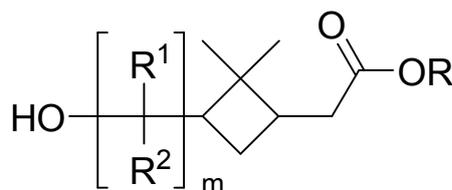
- [18] 2-((1S,3S)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etanol
- [19] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etanol
- [20] 2-((1S,3S)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etanol
- [21] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclobutil)-etanol
- 5 [22] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)ciclobutil)-etanol
- [23] 2-((1R,3R)-3-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2,2-dimetilciclobutil)etanol
- [24] 2-((1R,3R)-3-(N-bencil-N-metilamino)metil)-2,2-dimetilciclobutil)-etanol
- [26] 2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)-acetato de metilo
- [27] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-piperidina
- 10 [28] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperidina
- [29] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperidina
- [30] 4-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-tiomorfolina
- [31] 4-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-morfolina
- [32] (2S,6R)-4-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)-2,6-dimetilmorfolina
- 15 [33] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-pirrolidina
- [34] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina
- [35] oxalato de 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-metilpiperazina
- [36] 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina
- [37] oxalato de 1-(((1R,3R)-3-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilciclobutil)metil)-4-fenilpiperazina
- 20 [38] 1-(2-((1R,3R)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)-piperidina
- [39] 4-(2-((1R,3R)-3-(benciloximetil)-2,2-dimetilciclobutil)etil)-morfolina
- [40] 4-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclobutil)-metil)-morfolina
- [41] 4-(((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclobutil)-metil)morfolina
- [42] 4-(((1R,3R)-3-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)morfolina
- 25 [43] 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)morfolina
- [44] 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)morfolina
- [45] 4-(((1R,3R)-3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)morfolina
- [46] 1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etil)-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
- [47] 2-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(morfolinometil)ciclobutil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- 30 [48] 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)piperidina
- [49] 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)piperidina
- [50] 1-(((1R,3R)-3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-2,2-dimetilciclobutil)-metil)piperidina
- [51] 1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etil)-4-fenilpiperidina
- [52] 4-bencil-1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)-etil)piperidina
- 35 [53] 1-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etil)-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
- [54] 2-(2-((1R,3R)-2,2-dimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclobutil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[55] pivalato de 2-((1*R*,3*R*)-2,2-dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo

[56] acetato de 2-((1*R*,3*R*)-2,2-dimetil-3-((piperidin-1-il)metil)ciclobutil)etilo

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

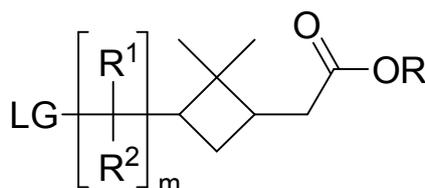
10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** al menos un compuesto de fórmula general II,



II,

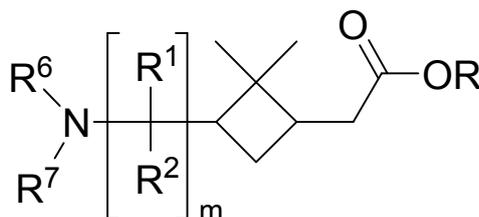
10 en la que m , R^1 y R^2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y R representa un radical bencilo o un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado,

se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tionilo o tetrabromoetano, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al menos un compuesto de fórmula general III,



III,

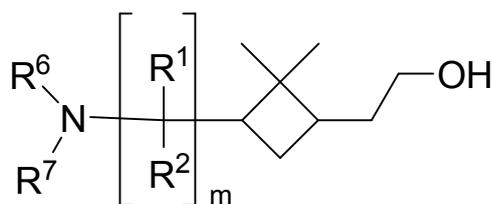
15 en la que m , R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado y LG representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, $-O-S(=O)_2-CF_3$, Cl o Br , que está opcionalmente purificado y/o aislado, y al menos un compuesto de fórmula general III se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general HNR^6R^7 , en la que R^6 y R^7 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al menos un compuesto de fórmula general IV,



IV,

25 en la que m , R^1 , R^2 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente y R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

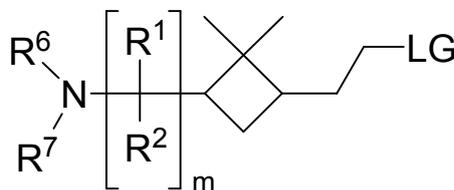
y al menos un compuesto de fórmula general IV se hace reaccionar con al menos un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio y diborano, preferiblemente con borohidruro de litio, preferiblemente en un medio de reacción, para producir al menos un compuesto de fórmula general V,



V,

en la que m , R^1 , R^2 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,
y al menos un compuesto de fórmula general V se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tionilo o tetrabromoetano,

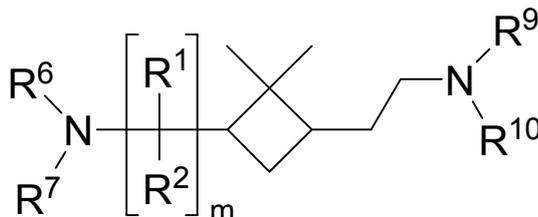
preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al menos un compuesto de fórmula general VI,



VI,

en la que m , R^1 , R^2 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente y LG representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, $-O-S(=O)_2-CF_3$, Cl o Br, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

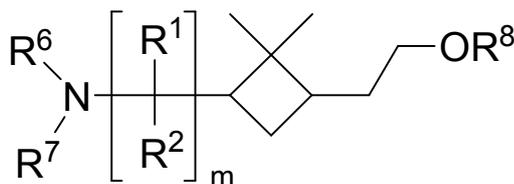
y al menos un compuesto de fórmula general VI se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general HNR^9R^{10} , en la que R^9 y R^{10} tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al menos un compuesto de fórmula general VII,



VII,

en la que m , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

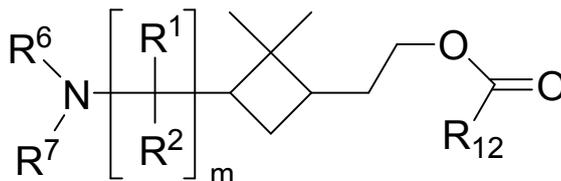
o al menos un compuesto de fórmula general VI se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general $M-OR^8$, en la que R^8 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y M representa un catión monovalente seleccionado del grupo que consiste en sodio, magnesio, potasio y litio, preferiblemente M representa un catión litio, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al menos un compuesto de fórmula general VIII,



VIII,

en la que m , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado dado anteriormente, que está op
aislado;

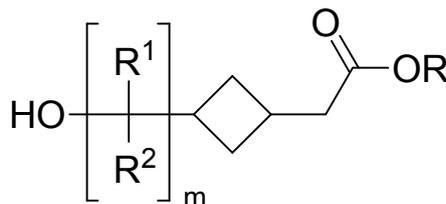
5 y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general VIII, en la que R^8 representa hidrógeno, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general $LG-C(=O)-R^{12}$, en la que R^{12} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y LG representa un grupo saliente, preferiblemente un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en cloro y bromo, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, o con al menos un compuesto de fórmula general $HO-C(=O)-R^{12}$, en la que R^{12} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos un agente de acoplamiento, para producir al menos un compuesto de fórmula general VIIIa,



VIIIa,

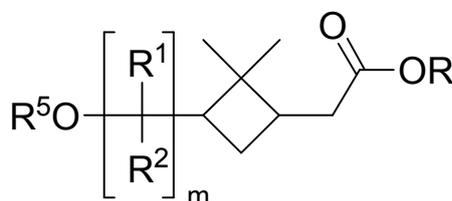
en la que m , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y R^{12} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o
aislado.

15 11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** al menos un compuesto de fórmula general II,



II,

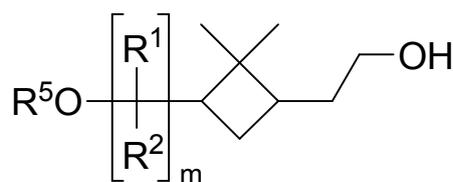
20 en la que m , R^1 y R^2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general R^5-LG , en la que R^5 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y LG representa un grupo saliente, preferiblemente LG representa un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-CF_3$ y $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, más preferiblemente LG representa bromo, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en butil-litio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, para producir al menos un compuesto de fórmula general IX,



IX,

30 en la que m , R^1 , R^2 y R^5 tienen el significado dado anteriormente y R representa un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

y al menos un compuesto de fórmula general IX se hace reaccionar con al menos un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio y diborano, preferiblemente con borohidruro de litio, preferiblemente en un medio de reacción, para producir al menos un compuesto de fórmula general X,



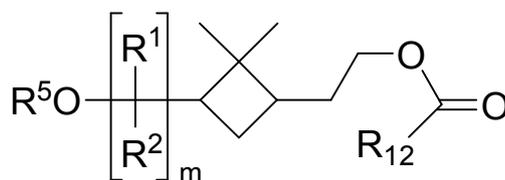
X,

en la que m, R¹, R² y R⁵ tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

5 y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general X, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general LG-C(=O)-R¹², en la que R¹² tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y LG representa un grupo saliente, preferiblemente un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en cloro y bromo, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base,

10 o con al menos un compuesto de fórmula general HO-C(=O)-R¹², en la que R¹² tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, preferiblemente en presencia de al menos un agente de acoplamiento,

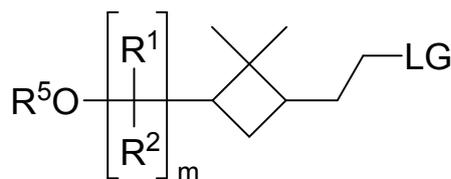
para producir al menos un compuesto de fórmula general Xa,



Xa,

en la que m, R¹, R² y R⁵ tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

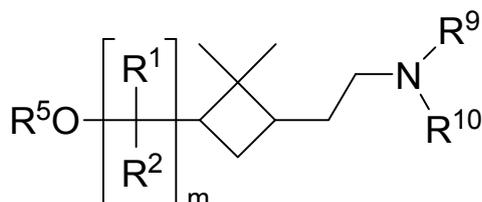
15 y al menos un compuesto de fórmula general X se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tionilo o tetrabromoetano, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al menos un compuesto de fórmula general XI,



XI,

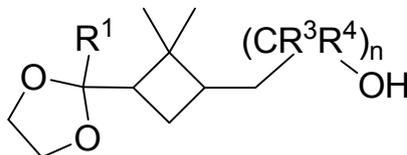
en la que m, R¹, R² y R⁵ tienen el significado dado anteriormente y LG representa -O-S(=O)₂-CH₃, -O-S(=O)₂-*p*-toluilo, -O-S(=O)₂-CF₃, Cl o Br, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

25 y al menos un compuesto de fórmula general XI se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general HNR⁹R¹⁰, en la que R⁹ y R¹⁰ tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al menos un compuesto de fórmula general XII,

XII,
69

en la que m , R^1 , R^2 , R^5 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está op
aislado.

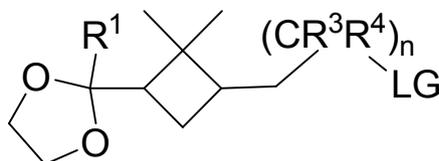
12. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general I según una o más de las
reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** al menos un compuesto de fórmula general XIII,



XIII,

en la que R^1 , R^3 y R^4 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, se hace reaccionar con
cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tionilo o
tetrabromoetano,

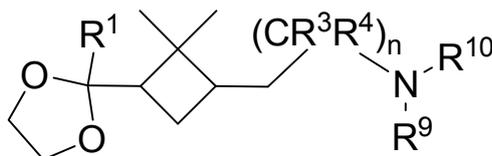
preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al
menos un compuesto de fórmula general XIV,



XIV,

en la que R^1 , R^3 y R^4 tienen el significado dado anteriormente y LG representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, $-$
 $O-S(=O)_2-CF_3$, Cl o Br, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

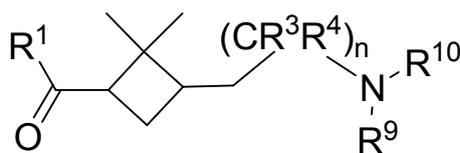
y al menos un compuesto de fórmula general XIV se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula
general HNR^9R^{10} , en la que R^9 y R^{10} tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9,
preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, para producir al
menos un compuesto de fórmula general XV,



XV,

en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o
aislado,

y al menos un compuesto de fórmula general XV se hace reaccionar con al menos un reactivo seleccionado del
grupo que consiste en ácido clorhídrico, *p*-toluenosulfonato de piridinio, ácido sulfónico y ácido trifluoroacético,
preferiblemente con *p*-toluenosulfonato de piridinio, preferiblemente en un medio de reacción, para producir al
menos un compuesto de fórmula general XVI,

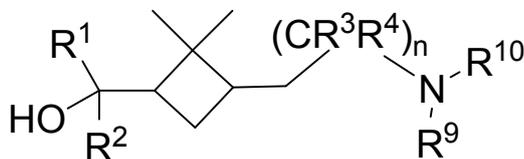


XVI,

en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o
aislado,

y al menos un compuesto de fórmula general XVI se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula

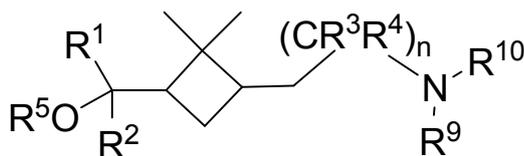
general R^2-Li , en la que R^2 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1
 R^2 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y Z representa un an
 que consiste en bromuro y cloruro, preferiblemente en un medio de reacción, para producir al menos un compuesto
 de fórmula general XVII,



XVII,

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o
 aislado,

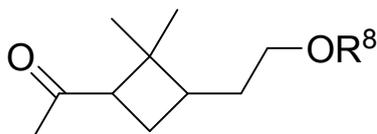
y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general XVII se hace reaccionar con al menos un compuesto de
 fórmula general R^5-LG , en la que R^5 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y LG
 representa un grupo saliente, preferiblemente LG representa un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste
 en cloro, bromo, $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-CF_3$ y $-O-S(=O)_2-p$ -toluilo, más preferiblemente LG representa bromo,
 preferiblemente en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente
 en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en butil-litio, etóxido de sodio, terc-butóxido
 de potasio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, para producir al menos un compuesto de fórmula general XVIII,



XVIII,

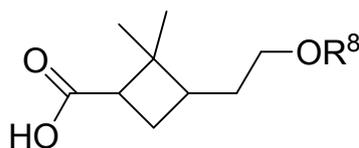
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 y R^{10} tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente purificado y/o
 aislado.

13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general I según una o más de las
 reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** al menos un compuesto de fórmula general IXX,



IXX,

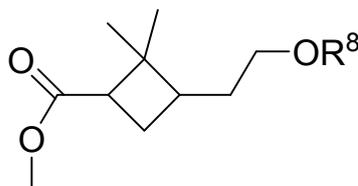
en la que R^8 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, se hace reaccionar con NaOBr,
 preferiblemente en un medio de reacción, más preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que
 consiste en dioxano, THF y agua o una mezcla de los mismos, para producir al menos un compuesto de fórmula
 general XX,



XX,

en la que R^8 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, que está opcionalmente purificado
 y/o aislado,

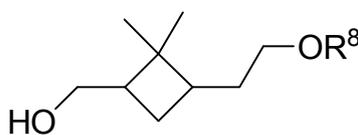
y al menos un compuesto de fórmula general XX se hace reaccionar con yoduro de metilo, preferiblemente en un
 medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de
 carbonato de cesio, para producir al menos un compuesto de fórmula general XXI,



XXI,

en la que R^8 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, que está opcionalmente purificado y/o aislado,

- 5 y al menos un compuesto de fórmula general XXI se hace reaccionar con al menos un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio y diborano, preferiblemente con borohidruro de litio, preferiblemente en un medio de reacción, para producir al menos un compuesto de fórmula general XXII,



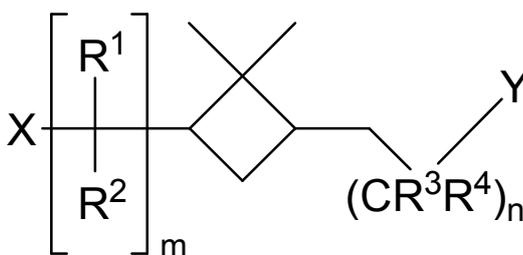
XXII,

10 en la que R^8 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, que está opcionalmente purificado y/o aislado.

14. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y opcionalmente al menos un agente auxiliar fisiológicamente aceptable.

15. Un medicamento según la reivindicación 14, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor neuropático, alodinia, analgesia, causalgia, dolor central, disestesia, hiperestesia, hiperalgesia, hipoalgesia, hipoestesia o neuralgia, más preferiblemente dolor neuropático, hiperalgesia o alodinia.

16. Un compuesto de dimetilciclobutilo sustituido de fórmula general I,



I,

20 en la que

m , n , X , Y , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen tal como en la reivindicación 1.

- 25 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal del mismo, o un solvato correspondiente del mismo para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor neuropático, alodinia, analgesia, causalgia, dolor central, disestesia, hiperestesia, hiperalgesia, hipoalgesia, hipoestesia o neuralgia, más preferiblemente dolor neuropático, hiperalgesia o alodinia.