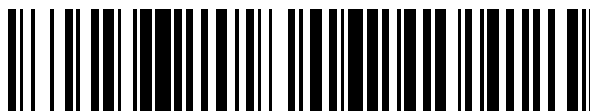


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 173**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2015 PCT/EP2015/055494**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140132**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2015 E 15710486 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 3119782**

54 Título: **Compuestos de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano**

30 Prioridad:

17.03.2014 EP 14160344

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2018

73 Titular/es:

**REMYND NV (100.0%)
Gaston Geenslaan 1
3001 Leuven - Heverlee, BE**

72 Inventor/es:

**GRIFFIOEN, GERARD;
DE TAEYE, BART;
PRINCEN, KATRIEN;
DE WITTE, KOEN;
BLANCHE, EMILIE;
RATNI, HASANE y
ROGERS-EVANS, MARK**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 666 173 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 2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos derivados de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se define en el presente documento, que son útiles para tratar enfermedades relacionadas con el plegamiento erróneo de proteínas y en particular enfermedades neurodegenerativas o diabetes.

Antecedentes de la invención

Varios trastornos humanos denominados ariloidosis implican la acumulación y/o agregación de proteínas mal plegadas como una característica patológica y, por lo tanto, también se denominan enfermedades del plegamiento erróneo de proteínas. Más notablemente, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la diabetes tipo 2 son enfermedades comunes que implican la agregación aberrante de ariloide- β ($A\beta$) y tau, alfa-sinucleína y precursor del polipéptido amiloide de islotes (IAPP), respectivamente. [*Misfolded Proteins in Alzheimer's Disease and Type II Diabetes*, DeToma et al, 2012, *Chem. Soc. Rev.*, 608-621]

El proceso o procesos que conducen al plegamiento erróneo y la agregación de proteínas generalmente se cree que son citotóxicos y, como tales, pueden contribuir a la degeneración o fallo de las células diana tales como neuronas en el caso de trastornos cerebrales tales como enfermedad de Alzheimer y Parkinson o función de célula beta en el caso de diabetes tipo 2.

Aunque las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson y los trastornos metabólicos tales como la diabetes tipo 2 afectan a diferentes tejidos (cerebro y páncreas respectivamente), se ha demostrado que comparten factores de riesgo similares [Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. *Diabetes*. 2004; 53:474-481]. Además, el mecanismo subyacente a la propia agregación de proteínas, a pesar de que implica proteínas diferentes a través de diferentes indicaciones, tiene denominadores comunes. [*Common Structure of Soluble Amyloid Oligomers Implies Common Mechanism of Pathogenesis*; Rakez Kayed¹, Elizabeth Head², Jennifer L. Thompson¹, Theresa M. McIntire³, Saskia C. Milton¹, Carl W. Cotman², Charles G. Glabe¹; *Science* 18 de abril de 2003: Vol 300 n.º 5618 págs. 486-489;]. Estas características mecánicas observadas entre los trastornos de plegamiento erróneo de proteínas indican que se espera que las intervenciones terapéuticas destinadas a preservar la integridad celular sean eficaces frente a una diversidad de trastornos que implican la agregación de proteínas. Sin embargo, el mecanismo preciso en cuanto a las rutas y los procesos implicados en la degeneración celular y la agregación de proteínas es aún muy elusivo. Por lo tanto, en ausencia de información mecanicista detallada sobre el mecanismo molecular involucrado, el uso de ensayos fenotípicos para identificar moléculas pequeñas que conservan la integridad celular en modelos celulares y animales de ariloidosis es relevante para encontrar tratamientos eficaces para los pacientes que padecen ariloidosis tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y diabetes. De manera importante, dichos tratamientos alterarán fundamentalmente el transcurso de la enfermedad, ya que preservan la integridad celular de las células diana, tales como las neuronas y las células beta y, por lo tanto, se espera que modifiquen la enfermedad. Como tales, estos tratamientos no solo reducen temporalmente los síntomas de la enfermedad y, por lo tanto, abordan una importante necesidad médica actual.

Hasta la fecha, más allá de la administración de la dieta, la medicación para la diabetes tipo 2 se centra en minimizar las complicaciones diabéticas usando agentes hipoglucémicos orales y en una fase posterior de la enfermedad, la terapia de reemplazo de insulina.

Estos medicamentos pertenecen a cuatro clases principales:

- Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina por las células β pancreáticas. Son baratas y muestran pocos efectos secundarios, pero inducen aumento de peso y riesgo de hipoglucemia y se cree que precipitan el fallo de las células β productoras de insulina.
- Las biguanidas (de las cuales la metformina es la referencia) disminuyen la resistencia a la insulina y los niveles de triglicéridos. Sin embargo, inducen problemas gastrointestinales y están contraindicados para las personas con enfermedad renal o problemas cardíacos.
- Los inhibidores de alfa-glucosidasa reducen la absorción de glucosa por el intestino delgado. Sin embargo, es un tratamiento costoso con una dosificación inconveniente, lo que puede inducir problemas gastrointestinales.
- Las tiazolidindionas reducen la resistencia a la insulina activando PPAR- γ en la grasa y el músculo. Sin embargo, son caros y están asociados con el aumento de peso, el aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, anemia y edema.
- Los análogos de GLP-1 estimulan la liberación de insulina por las células β pancreáticas de una manera

dependiente de la glucosa, inhiben la liberación de glucagón por las células α y ralentizan el vaciado gástrico. Son caros, deben inyectarse y provocar náuseas.

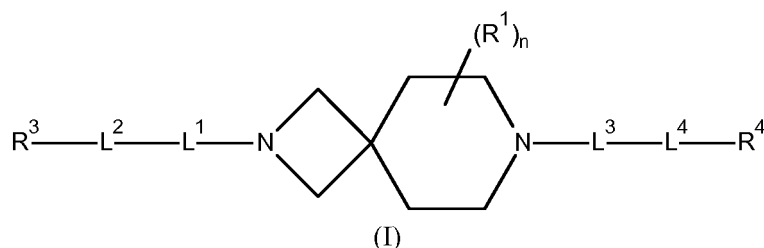
- Los inhibidores de DPP-4 aumentan los niveles endógenos de GLP-1 y ejercen efectos similares a los análogos de GLP-1. Hay sugerencias de un mayor riesgo de pancreatitis y cáncer de páncreas asociado con el uso de estos fármacos.
- Los inhibidores de SGLT-2 aumentan la depuración de glucosa a través del riñón/orina. De esta clase, la canagliflozina entró recientemente en el mercado pero se asocia con efectos secundarios tales como un mayor deseo de orinar y también se asocia con un mayor riesgo de infecciones vaginales por levaduras e infecciones del tracto urinario.

Con respecto a las enfermedades neurodegenerativas, los tratamientos se centran en retrasar el inicio, o reducir los síntomas existentes. Por ejemplo, los inhibidores de la colinesterasa y/o Memantina se administran a los pacientes con Alzheimer para retrasar la aparición de los síntomas cognitivos. Levodopa se administra a los pacientes con Parkinson para disminuir temporalmente los síntomas motores.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de tratamientos que conserven y/o refuncionalicen las células afectadas en la amiloidosis para prevenir el desarrollo de síntomas asociados en los pacientes.

Compendio de la Invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I); o un estereoisómero, enantiómero, racémico, o tautómero del mismo,

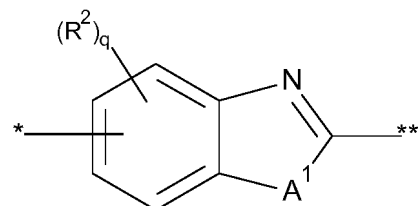
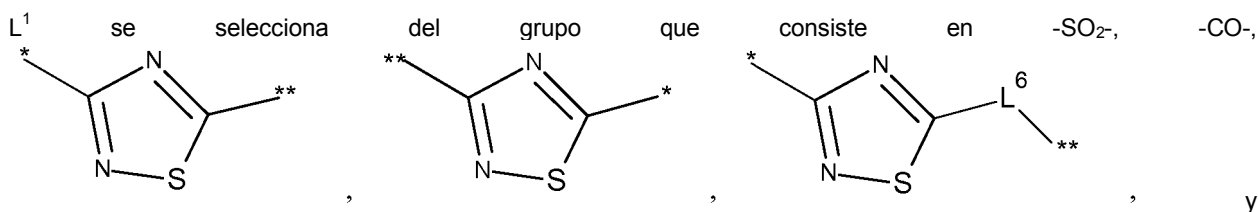


en la que,

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , aril C_{6-12} -alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} , halo, hidroxilo, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino, $-NR^{20}R^{21}$, y ciano; en la que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , o aril C_{6-12} -alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z^1 ;



; en la que $*$ representa donde L^1 está unidos a L^2 ; y $**$ representa donde L^1 está unido al anillo de azetidina; y en la que,

A^1 es S o O;

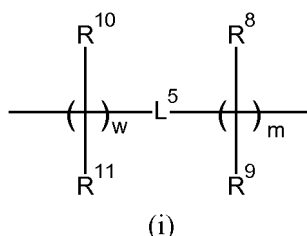
q es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

L^6 es $-\text{CO}-$ o $-\text{SO}_2-$;

- 5 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, SR^{19} , ciano, amino, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, nitro, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{R}^{24}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, y $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; en la que dos R^2 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho anillo, arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{N}=\text{O}$, $\text{N}=\text{S}$, $\text{S}=\text{O}$ o $\text{S}(\text{O})_2$;

- 10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , aril C_{6-12} -alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} , halo, hidroxilo, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, y ciano; y en la que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , o aril C_{6-12} -alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z^2 ;

L^2 es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



- 15 en la que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R^3 y el lado derecho del mismo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en la que,

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

w es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

- 20 L^5 es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en $-\text{O}-$, y $-\text{NR}^{12}-$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

- 25 o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

- 30 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-6} ;

L^3 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{SO}_2-$, $-\text{PO}_4-$ y $-\text{PO}_3-$;

- 35 L^4 es un enlace sencillo o se selecciona del grupo que consiste en $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})_t-$, $-\text{O}-$, y $-\text{NR}^{17}-$; en la que

t es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3;

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

- 40 R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C₁₋₆;

5 en la que al menos uno de L³, L⁴ no es un enlace sencillo; y en la que, cuando L⁴ es un enlace sencillo, R⁴ no es metilo;

cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆;

10 en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o ciano-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

cada R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆;

15 en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o ciano-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

20 cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

25 cada R²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

30 o en la que R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

35 cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

40 cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

45 cada R²⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilideno C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilileno C₂₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, arileno C₆₋₁₂-alquileno C₁₋₆^{*}, heterocicilileno, heteroarileno, heterocicilileno-alquileno C₁₋₆^{*}, y heteroarileno-alquileno C₁₋₆^{*}; en los que ^{*} representa cuando R²⁴ está unido a CO;

50 en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilileno C₂₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, arileno C₆₋₁₂-alquileno C₁₋₆, heterocicilileno, heteroarileno, heterocicilileno-alquileno C₁₋₆, o heteroarileno-alquileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en la que dos Z¹ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en la que dos Z² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

con la condición de que dicho compuesto no sea

N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

(1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona,

N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

o un solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención también incluye una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención también incluye un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para su uso como un medicamento.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención también incluye un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-

carboxamida, o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos y/o enfermedades neurodegenerativas.

- De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención también incluye un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diazaespiro[3.5]non-2-il}-metanona, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos por plegamiento erróneo de proteínas.
- De acuerdo con un sexto aspecto, la presente invención también incluye un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diazaespiro[3.5]non-2-il}-metanona, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, o un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia multisistémica, enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal (FTLD), fibrosis quística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hipoglucemia, deficiencia de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, hiperinsulinismo, producción alterada de insulina, sensibilidad alterada a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, obesidad, lipodosis, lipodosis cardiaca, dislipidemia, hígado graso, lipodistrofia, enfermedades cardiovasculares e hipertensión.

La presente invención también incluye un método para la preparación de los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

- La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes párrafos, se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto así definido se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente otra cosa. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.
- Las reivindicaciones independientes y dependientes establecen características particulares y preferidas de la invención. Las características de las reivindicaciones dependientes pueden combinarse con las características de las reivindicaciones independientes u otras dependientes según sea apropiado.

Breve descripción de las figuras

- La figura 1 representa en la Sección (A) un gráfico que representa el peso corporal no en ayunas de ratones db/db tratados con el compuesto 45 (Comp. 045) de la invención, en función de la duración del tratamiento en semanas. La Sección (B) es un gráfico que representa los niveles de glucosa en sangre de ratones db/db en ayunas tratados con el compuesto Comp. 045 de la invención, en función de la duración del tratamiento en semanas. La Sección (C) es un gráfico que representa los niveles de % de HbA1c de ratones db/db tratados con el compuesto Comp. 045 durante 4 semanas.

Descripción detallada de la invención

Antes de que se describa la presente invención, debe entenderse que esta invención no está limitada a procesos, métodos y compuestos particulares descritos, ya que dichos procesos, métodos y compuestos pueden, obviamente, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

- Al describir los compuestos y procesos de la invención, los términos usados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que un contexto dicte otra cosa.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" o

"la" incluyen referencias tanto en singular como en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos "que comprende", "comprende" y "comprendido por" como se usan en el presente documento son sinónimos de "que incluye", "incluye" o "que contiene", "contiene", y son inclusivos o abiertos y no excluyen miembros, elementos o etapas métodos adicionales, no enumerados. Los términos "que comprende", "comprende" y "compuesto por" también incluyen el término "que consiste en".

El término "aproximadamente" como se usa en el presente documento al referirse a un valor medible, tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal, y similares, significa incluir variaciones de $\pm 10\%$ o menos, preferiblemente $\pm 5\%$ o menos, más preferiblemente $\pm 1\%$ o menos, y aún más preferiblemente $\pm 0,1\%$ o menos de y desde el valor especificado, en la medida en que dicha variaciones son apropiadas para realizarse en la invención descrita. Debe apreciarse que el valor al que el modificador "aproximadamente" se refiere también se describe específicamente y preferiblemente.

Como se en el presente documento, el término "y/o," cuando se usa en una lista de dos o más elementos, significa que puede uno cualquiera de los artículos enumerados se puede emplear por sí mismo o cualquier combinación de dos o más de los artículos enumerados. Por ejemplo, si una lista se describe como que comprende el grupo A, B, y/o C, la lista puede comprender A en solitario; B en solitario; C en solitario; A y B en combinación; A y C en combinación, B y C en combinación; o A, B, y C en combinación.

La enumeración de intervalos numéricos por criterios de valoración incluye todos los números enteros y, cuando sea apropiado, fracciones subsumidas dentro de ese intervalo (por ejemplo, 1 a 5 puede incluir 1, 2, 3, 4 cuando se hace referencia, por ejemplo, a un número de elementos, y también puede incluir 1,5, 2, 2,75 y 3,80, cuando se refiere, por ejemplo, a mediciones). La enumeración de los criterios de valoración también incluye los propios valores del criterio de valoración (por ejemplo, de 1,0 a 5,0 incluye tanto 1,0 como 5,0). Cualquier intervalo numérico indicado en el presente documento pretende incluir todos los sub-intervalos incluidos en el mismo.

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" significa que una función, estructura o característica particular que se describe en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las aparición de la expresión "en una realización" en diversos varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refiere necesariamente a la misma realización, sino que puede. Además, las funciones, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada, como sería evidente para un experto en la técnica a partir de esta descripción, en una o más realizaciones. Además, aunque algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen algunas, pero no otras características incluidas en otras realizaciones, se entiende que las combinaciones de características de diferentes realizaciones están dentro del alcance de la invención, y forman diferentes realizaciones, como se entenderá por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en las siguientes reivindicaciones, puede usarse cualquiera de las realizaciones reivindicadas en cualquier combinación.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos usados en la descripción de la invención, incluyendo los términos técnicos y científicos, tienen el significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. A modo de orientación adicional, se incluyen las definiciones de los términos usados en la descripción para apreciar mejor las enseñanzas de la presente invención.

Cuando se describe la presente invención, los términos usados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que un contexto dicte otra cosa.

Los términos descritos anteriormente y otros usados en la memoria descriptiva se entenderán bien por los expertos en la técnica.

Siempre que el término "sustituido" se use en el presente documento, pretende indicar que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que los átomos indicados no excedan la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción.

Cuando los grupos pueden estar sustituidos, dichos grupos pueden estar sustituidos con uno o más, y preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes. Los sustituyentes preferidos pueden seleccionarse de, pero sin limitación, por ejemplo, el grupo que comprende halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, alquiltio C_{1-6} , ciano, amino, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonil-alquilo C_{1-6} , alquiloiloxycarbonilo C_{1-6} , mono o dialquilamino C_{1-6} , mono o dialquilaminocarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , $-S(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , y mono o di-alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

La terminología con respecto a un grupo químico "en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ o $S(O)_2$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo donde dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de

dicho grupo se toman juntos para formar C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂. Como ejemplo, la terminología "un alquilo en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂", incluye, entre otros ejemplos, CH₃-C(O)-CH₂-, CH₃-C(O)-, CH₃-C(S)-CH₂- y (CH₃)₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂-. Por ejemplo, la terminología "un heterociclilo de 5, 6, o 7 miembros en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂", incluye, entre otros ejemplos, 6-oxo-1H-piridin-3-ilo, 2-oxo-1H-piridin-4-ilo, 6-tioxo-1H-piridin-3-ilo y 2-tioxo-1H-piridin-4-ilo.

El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo, yodo.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "hidroxilo" o "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -OH.

10 El término "tio" o "sulfhidrilo" se refiere al grupo -SH.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo =O.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -NO₂.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -CN.

15 El término "carboxi" o "carboxilo" o "hidroxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -CO₂H.

El término "aminocarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -CO-NH₂.

El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número mayor de o igual a 1. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en el presente documento. En general, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbilo de fórmula -C_nH_{2n+1} en la que n es un número que varía de 1 a 6. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados de entre 1 y 6 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₅" incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados de entre 1 y 5 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados de entre 1 y 4 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo). Por ejemplo, "alquilo C₁₋₃" incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados de entre 1 y 3 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo. Un "alquilo C₁₋₆ sustituido" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes) en cualquier punto de unión disponible.

40 Cuando el sufijo "eno" se usa junto con un grupo alquilo, es decir "alquilenos", éste pretende indicar el grupo alquilo como se define en el presente documento que tiene dos enlaces sencillos como puntos de unión a otros grupos. Como se en el presente documento, el término "alquilenos C₁₋₆", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a grupos alquilo C₁₋₆ que son divalentes, es decir, con dos enlaces sencillos para la unión a dos grupos diferentes. Los grupos alquilenos pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilenos incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), metilmetileno (-CH(CH₃)-), 1-metil-etileno (-CH(CH₃)-CH₂-), n-propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-metilpropileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), 3-metilpropileno (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-), n-butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-metilbutileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 4-metilbutileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-), pentileno y sus isómeros de cadena, hexileno y sus isómeros de cadena.

45 Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo después de otro término, como en "hidroxialquilo," pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o dos (preferiblemente uno) sustituyentes seleccionados del otro grupo nombrado específicamente, también como se define en el presente documento. Por lo tanto, el término "hidroxialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo -R^a-OH en el que R^a es alquilenos C₁₋₆ como se define en el presente documento.

55 El término "haloalquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene el significado que se ha definido anteriormente en el que uno, dos, o tres átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno con un halógeno como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos haloalquilo C₁₋₆ incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares.

El término "alcoxi C₁₋₆" o "alquiloxi C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -OR^b en la que R^b es alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de alcoxi C₁₋₆ adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 5 El término "haloalcoxi C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula -OR^c, en la que R^c es halo-alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de haloalcoxi C₁₋₆ adecuado incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, triclorometoxi, 2-bromoetoxi, pentafluoroetilo, 3,3,3-tricloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi.

- 10 El término "alquenilo", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por ejemplo, el término "alquenilo C₂₋₆" se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que comprende de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquenilo C₂₋₄ incluye todos los grupos alquenilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros, 2,4-pentadienilo, y similares.

- 20 Cuando los grupos alquenilo como se definen en el presente documento son grupos divalentes que tienen enlaces sencillos para su unión a otros grupos, se denominan "alquenileno". Como se en el presente documento, el término "alquenileno C₂₋₆", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a grupos alquenilo C₂₋₆ que son divalentes, es decir, con dos enlaces sencillos para la unión a dos grupos diferentes.

El término "alqueniloxi C₂₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -OR^d en la que R^d es alquenilo C₂₋₆ como se ha definido anteriormente en el presente documento.

- 25 El término "alquinilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más triples enlaces carbono-carbono. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por ejemplo, el término "alquinilo C₂₋₆" se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más triples enlaces carbono-carbono y que comprende de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquinilo C₂₋₄ incluye todos los grupos alquinilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo C₂₋₆ incluyen etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros de cadena, 2-hexinilo y sus isómeros de cadena, y similares.

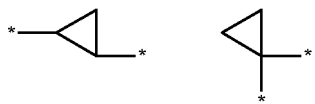
- 35 Cuando los grupos alquinilo como se definen en el presente documento son grupos divalentes que tienen enlaces sencillos para su unión a otros grupos, se denominan "alquinileno". Como se en el presente documento, el término "alquinileno C₂₋₆", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a grupos alquinilo C₂₋₆ que son divalentes, es decir, con dos enlaces sencillos para la unión a dos grupos diferentes.

El término "alquilinilo C₂₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -OR^e en la que R^e es alquinilo C₂₋₆ como se ha definido anteriormente en el presente documento.

- 40 El término "cicloalquilo", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo cíclico, que es un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado, que tiene 1 o más estructuras cíclicas, y que comprende de 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 9 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono; más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Cicloalquilo incluye todos los grupos hidrocarburo saturados que contienen 1 o más anillos, incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos. Los anillos adicionales de cicloalquilo multi-anillo pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de uno o más átomos espiro. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃₋₈", un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃₋₆", un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₁₂ incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, (1S,4R)-norboman-2-ilo, (1R,4R)-norboman-2-ilo, (1S,4S)-norboman-2-ilo, (1R,4S)-norboman-2-ilo.

Cuando el sufijo "eno" se usa junto con un grupo cicloalquilo, es decir, cicloalquileno, éste pretende indicar el grupo cicloalquilo como se define en el presente documento que tiene dos enlaces sencillos como puntos de unión a otros grupos. Los ejemplos no limitantes de "cicloalquileno C₃₋₈" incluyen 1,2-ciclopropileno, 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,1-ciclopentileno, y 1,4-ciclohexileno.

- 55 Cuando un grupo alquileno o cicloalquileno está presente, la conectividad con la estructura molecular de la que forma parte puede ser a través de un átomo de carbono común o átomo de carbono diferente. Para ilustrar esta aplicación de la nomenclatura del asterisco de esta invención, un grupo alquileno C₃ puede ser, por ejemplo, *-CH₂CH₂CH₂*, *-CH(-CH₂CH₃)* o *-CH₂CH(-CH₃)*. De forma análoga, un grupo cicloalquileno C₃ puede ser



El término "cicloalquiloxi C₆₋₁₂", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -OR^f en la que R^f es cicloalquilo C₃₋₁₂ como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "arilo C₆₋₁₂", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbilo poliinsaturado, aromático que tiene un único anillo (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos condensados entre sí (por ejemplo, naftilo), o unidos covalentemente, típicamente que contiene de 6 a 12 átomos; preferiblemente de 6 a 10, en el que al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente de uno a dos anillos adicionales (cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo) condensados al mismo. Los ejemplos de arilo adecuado incluyen arilo C₆₋₁₀, más preferiblemente arilo C₆₋₈. Los ejemplos no limitantes de arilo C₆₋₁₂ comprenden fenilo; bifenililo; bifenileno; o 1- o 2-naftanelilo; 1, 2, 3, 4, 5- o 6-tetralinilo (también conocido como "1,2,3,4-tetrahidronaftaleno"); 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8-azulenilo; 4, 5, 6 o 7-indenilo, 4 o 5-indanilo, 5, 6, 7 o 8-tetrahidronaftilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; y 1,4-dihidronaftilo; 1, 2, 3, 4 o 5-pirenilo. Un "arilo C₆₋₁₂ sustituido" se refiere a un grupo arilo C₆₋₁₂ que tiene uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes, o de 1 a 2 sustituyentes), en cualquier punto de unión disponible.

Como se en el presente documento, el término "átomo espiro" se refiere al átomo que conecta dos estructuras cíclicas en un compuesto espiro. Los ejemplos no limitantes de átomos espiro incluyen átomos de carbono cuaternario. Como se en el presente documento, el término "compuesto espiro" se refiere a un compuesto bicíclico en el que los dos anillos están conectados a través de un átomo.

Cuando el sufijo "eno" se usa junto con un grupo arilo, es decir arileno, éste pretende indicar el grupo alquilo como se define en el presente documento que tiene dos enlaces sencillos como puntos de unión a otros grupos. Los grupos "arileno C₆₋₁₂" adecuados incluyen 1,4-fenileno, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, bifenilileno, naftileno, indenileno, 1, 2, 5 o 6-tetralinileno, y similares. Cuando un átomo de carbono en un grupo arilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina en el presente documento como un anillo de heteroarilo.

El término "ariloxi C₆₋₁₂", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -OR^g en la que R^g es arilo C₆₋₁₂ como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por al menos un arilo C₆₋₁₂ como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupo aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆ incluyen bencilo, fenetilo, dibencilmetilo, metilfenilmetilo, 3-(2-naftil)-butilo, y similares.

El término "aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un arilo C₆₋₁₂, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por al menos un aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento.

El término "arileno C₆₋₁₂-alquilen C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -R^h-R^a- en la que R^h es arileno C₆₋₁₂ como se define en el presente documento y R^a es alquilen C₁₋₆ como se define en el presente documento.

El término "aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-R^a-R^g en la que R^g es arilo C₆₋₁₂, y R^a es alquilen C₁₋₆ como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Los términos "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclo", como un grupo o parte de un grupo, se refieren a grupos no aromáticos, completamente saturado o parcialmente insaturados cíclicos (por ejemplo, monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o que comprenden un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono; en el que dicho anillo puede condensarse a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Cada anillo del grupo heterociclilo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, donde los heteroátomos de N y S pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de N pueden estar opcionalmente cuaternizados; y en el que al menos un átomo de carbono de heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o el sistema anular, cuando la valencia lo permita. Los anillos de heterociclos multi-anillo pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de uno o más átomos espiro.

Los grupos heterocíclicos ejemplares no limitantes incluyen aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, piperidinilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tietanilo, 2-imidazolinilo, pirazolidinil imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, succinimidilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo (también conocido como 3,4-dihidrobenzo[b]piranilo), 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 4H-quinolizino, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-

oxopirrolodinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfóxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditianilo, 1,3,5-trioxanilo, 1H-pirrolizino, tetrahidro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazino, y morfolin-4-ilo. El término "aziridinilo", como se usa en el presente documento, incluye aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo. El término "oxiranilo", como se usa en el presente documento, incluye oxiranil-2-ilo. El término "tiiranilo", como se usa en el presente documento, incluye tiiran-2-ilo. El término "azetidino", como se usa en el presente documento, incluye azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo y azetidín-3-ilo. El término "oxetanilo", como se usa en el presente documento, incluye oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo. El término "tietanilo", como se usa en el presente documento, incluye tietan-2-ilo y tietan-3-ilo. El término "pirrolidinilo", como se usa en el presente documento, incluye pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo. El término "tetrahidrofuranilo", como se usa en el presente documento, incluye tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo. El término "tetrahidrotiofenilo", como se usa en el presente documento, incluye tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo. El término "succinimidilo", como se usa en el presente documento, incluye succinimid-1-ilo y succinimid-3-ilo. El término "dihidropirrolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,3-dihidropirrol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidropirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo y 2,5-dihidropirrol-5-ilo. El término "2H-pirrolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2H-pirrol-2-ilo, 2H-pirrol-3-ilo, 2H-pirrol-4-ilo y 2H-pirrol-5-ilo. El término "3H-pirrolilo", como se usa en el presente documento, incluye 3H-pirrol-2-ilo, 3H-pirrol-3-ilo, 3H-pirrol-4-ilo y 3H-pirrol-5-ilo. El término "dihidrofuranilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrofuran-4-ilo, 2,3-dihidrofuran-5-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-4-ilo y 2,5-dihidrofuran-5-ilo. El término "dihidrotiofenilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,3-dihidrotiofen-2-ilo, 2,3-dihidrotiofen-3-ilo, 2,3-dihidrotiofen-4-ilo, 2,3-dihidrotiofen-5-ilo, 2,5-dihidrotiofen-2-ilo, 2,5-dihidrotiofen-3-ilo, 2,5-dihidrotiofen-4-ilo y 2,5-dihidrotiofen-5-ilo. El término "imidazolidinilo", como se usa en el presente documento, incluye imidazolidín-1-ilo, imidazolidín-2-ilo e imidazolidín-4-ilo. El término "pirazolidinilo", como se usa en el presente documento, incluye pirazolidín-1-ilo, pirazolidín-3-ilo y pirazolidín-4-ilo. El término "imidazolinilo", como se usa en el presente documento, incluye imidazolin-1-ilo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-4-ilo e imidazolin-5-ilo. El término "pirazolinilo", como se usa en el presente documento, incluye 1-pirazolin-3-ilo, 1-pirazolin-4-ilo, 2-pirazolin-1-ilo, 2-pirazolin-3-ilo, 2-pirazolin-4-ilo, 2-pirazolin-5-ilo, 3-pirazolin-1-ilo, 3-pirazolin-2-ilo, 3-pirazolin-3-ilo, 3-pirazolin-4-ilo y 3-pirazolin-5-ilo. El término "dioxolanilo" también conocido como "1,3-dioxolanilo", como se usa en el presente documento, incluye dioxolan-2-ilo, dioxolan-4-ilo y dioxolan-5-ilo. El término "dioxolilo" también conocido como "1,3-dioxolilo", como se usa en el presente documento, incluye dioxol-2-ilo, dioxol-4-ilo y dioxol-5-ilo. El término "oxazolidinilo", como se usa en el presente documento, incluye oxazolidín-2-ilo, oxazolidín-3-ilo, oxazolidín-4-ilo y oxazolidín-5-ilo. El término "isoxazolidinilo", como se usa en el presente documento, incluye isoxazolidín-2-ilo, isoxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-4-ilo e isoxazolidín-5-ilo. El término "oxazolinilo", como se usa en el presente documento, incluye 2-oxazolinil-2-ilo, 2-oxazolinil-4-ilo, 2-oxazolinil-5-ilo, 3-oxazolinil-2-ilo, 3-oxazolinil-4-ilo, 3-oxazolinil-5-ilo, 4-oxazolinil-2-ilo, 4-oxazolinil-3-ilo, 4-oxazolinil-4-ilo y 4-oxazolinil-5-ilo. El término "isoxazolinilo", como se usa en el presente documento, incluye 2-isoxazolinil-3-ilo, 2-isoxazolinil-4-ilo, 2-isoxazolinil-5-ilo, 3-isoxazolinil-3-ilo, 3-isoxazolinil-4-ilo, 3-isoxazolinil-5-ilo, 4-isoxazolinil-2-ilo, 4-isoxazolinil-3-ilo, 4-isoxazolinil-4-ilo y 4-isoxazolinil-5-ilo. El término "tiazolidinilo", como se usa en el presente documento, incluye tiazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, tiazolidín-4-ilo y tiazolidín-5-ilo. El término "isotiazolidinilo", como se usa en el presente documento, incluye isotiazolidín-2-ilo, isotiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-4-ilo e isotiazolidín-5-ilo. El término "tiazolinilo", como se usa en el presente documento, incluye 2-tiazolinil-2-ilo, 2-tiazolinil-4-ilo, 2-tiazolinil-5-ilo, 3-tiazolinil-2-ilo, 3-tiazolinil-4-ilo, 3-tiazolinil-5-ilo, 4-tiazolinil-2-ilo, 4-tiazolinil-3-ilo, 4-tiazolinil-4-ilo y 4-tiazolinil-5-ilo. El término "isotiazolinilo", como se usa en el presente documento, incluye 2-isotiazolinil-3-ilo, 2-isotiazolinil-4-ilo, 2-isotiazolinil-5-ilo, 3-isotiazolinil-3-ilo, 3-isotiazolinil-4-ilo, 3-isotiazolinil-5-ilo, 4-isotiazolinil-2-ilo, 4-isotiazolinil-3-ilo, 4-isotiazolinil-4-ilo y 4-isotiazolinil-5-ilo. El término "piperidilo" también conocido como "piperidinilo", como se usa en el presente documento, incluye piperid-1-ilo, piperid-2-ilo, piperid-3-ilo y piperid-4-ilo. El término "dihidropiridinilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo y 3,4-dihidropiridin-6-ilo. El término "tetrahidropiridinilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo y 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo. El término "tetrahidropiranilo" también conocido como "oxanilo" o "tetrahidro-2H-piranilo", como se usa en el presente documento, incluye tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo. El término "2H-piranilo", como se usa en el presente documento, incluye 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo y 2H-piran-6-ilo. El término "4H-piranilo", como se usa en el presente documento, incluye 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo y 4H-piran-4-ilo. El término "3,4-dihidro-2H-piranilo", como se usa en el presente documento, incluye 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-5-ilo y 3,4-dihidro-2H-piran-6-ilo. El término "3,6-dihidro-2H-piranilo", como se usa en el presente documento, incluye 3,6-dihidro-2H-piran-2-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-5-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-6-ilo. El término "tetrahidrotiofenilo", como se usa en el presente documento, incluye tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofenil-3-ilo y tetrahidrotiofenil-4-ilo. El término "2H-tiopiranilo", como se usa en el

presente documento, incluye 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo y 2H-tiopiran-6-ilo. El término "4H-tiopiranilo", como se usa en el presente documento, incluye 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo y 4H-tiopiran-4-ilo. El término "3,4-dihidro-2H-tiopiranilo", como se usa en el presente documento, incluye 3,4-dihidro-2H-tiopiran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-tiopiran-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-tiopiran-5-ilo y 3,4-dihidro-2H-tiopiran-6-ilo. El término "3,6-dihidro-2H-tiopiranilo", como se usa en el presente documento, incluye 3,6-dihidro-2H-tiopiran-2-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-5-ilo y 3,6-dihidro-2H-tiopiran-6-ilo. El término "piperazinilo" también conocido como "piperazidinilo", como se usa en el presente documento, incluye piperazin-1-ilo y piperazin-2-ilo. El término "morfolinilo", como se usa en el presente documento, incluye morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo. El término "tiomorfolinilo", como se usa en el presente documento, incluye tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo. El término "dioxanilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2-dioxan-3-ilo, 1,2-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo y 1,4-dioxan-2-ilo. El término "ditianilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo y 1,4-ditian-2-ilo. El término "oxatianilo", como se usa en el presente documento, incluye oxatian-2-ilo y oxatian-3-ilo. El término "trioxanilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-trioxan-4-ilo, 1,2,3-trioxan-5-ilo, 1,2,4-trioxan-3-ilo, 1,2,4-trioxan-5-ilo, 1,2,4-trioxan-6-ilo y 1,3,4-trioxan-2-ilo. El término "azepanilo", como se usa en el presente documento, incluye azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo. El término "homopiperazinilo", como se usa en el presente documento, incluye homopiperazin-1-ilo, homopiperazin-2-ilo, homopiperazin-3-ilo y homopiperazin-4-ilo. El término "indolinilo", como se usa en el presente documento, incluye indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, indolin-4-ilo, indolin-5-ilo, indolin-6-ilo, e indolin-7-ilo. El término "quinolizinilo", como se usa en el presente documento, incluye quinolizidin-1-ilo, quinolizidin-2-ilo, quinolizidin-3-ilo y quinolizidin-4-ilo. El término "isoindolinilo", como se usa en el presente documento, incluye isoindolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, isoindolin-3-ilo, isoindolin-4-ilo, isoindolin-5-ilo, isoindolin-6-ilo, e isoindolin-7-ilo. El término "3H-indolilo", como se usa en el presente documento, incluye 3H-indol-2-ilo, 3H-indol-3-ilo, 3H-indol-4-ilo, 3H-indol-5-ilo, 3H-indol-6-ilo, e 3H-indol-7-ilo. El término "quinolizinilo", como se usa en el presente documento, incluye quinolizidin-1-ilo, quinolizidin-2-ilo, quinolizidin-3-ilo y quinolizidin-4-ilo. El término "quinolizinilo", como se usa en el presente documento, incluye quinolizidin-1-ilo, quinolizidin-2-ilo, quinolizidin-3-ilo y quinolizidin-4-ilo. El término "tetrahydroquinolinilo", como se usa en el presente documento, incluye tetrahydroquinolin-1-ilo, tetrahydroquinolin-2-ilo, tetrahydroquinolin-3-ilo, tetrahydroquinolin-4-ilo, tetrahydroquinolin-5-ilo, tetrahydroquinolin-6-ilo, tetrahydroquinolin-7-ilo y tetrahydroquinolin-8-ilo. El término "tetrahydroisoquinolinilo", como se usa en el presente documento, incluye tetrahydroisoquinolin-1-ilo, tetrahydroisoquinolin-2-ilo, tetrahydroisoquinolin-3-ilo, tetrahydroisoquinolin-4-ilo, tetrahydroisoquinolin-5-ilo, tetrahydroisoquinolin-6-ilo, tetrahydroisoquinolin-7-ilo y tetrahydroisoquinolin-8-ilo. El término "cromanilo", como se usa en el presente documento, incluye croman-2-ilo, croman-3-ilo, croman-4-ilo, croman-5-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo y croman-8-ilo. El término "1H-pirrolizina", como se usa en el presente documento, incluye 1H-pirrolizin-1-ilo, 1H-pirrolizin-2-ilo, 1H-pirrolizin-3-ilo, 1H-pirrolizin-5-ilo, 1H-pirrolizin-6-ilo y 1H-pirrolizin-7-ilo. El término "3H-pirrolizina", como se usa en el presente documento, incluye 3H-pirrolizin-1-ilo, 3H-pirrolizin-2-ilo, 3H-pirrolizin-3-ilo, 3H-pirrolizin-5-ilo, 3H-pirrolizin-6-ilo y 3H-pirrolizin-7-ilo.

Cuando el sufijo "eno" se usa junto con un grupo heterociclilo; es decir "heterociclileno", éste pretende indicar el grupo heterociclilo como se define en el presente documento que tiene dos enlaces sencillos como puntos de unión a otros grupos.

El término "heterocicliloxi", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-O-R^1$ en la que R^1 es heterociclilo como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "heterociclilalquilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-O-R^a-R^1$ en la que R^1 es heterociclilo, y R^a es alquileo C_{1-6} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "heterociclil-alquilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un alquilo C_{1-6} como se define en el presente documento, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por al menos un heterociclilo como se define en el presente documento.

El término "heterociclilenoalquileo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-R^1-R^a$ en la que R^1 es heterociclileno como se define en el presente documento y R^a es alquileo C_{1-6} como se define en el presente documento.

El término "heteroarilo" como un grupo o parte de un grupo, se refiere, pero sin limitación, a anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas anulares que contienen 1 o 2 anillos que pueden estar condensados entre sí o unidos covalentemente, que contienen típicamente de 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático, en los que uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos pueden reemplazarse por átomos de N, O y/o S, donde los heteroátomos de N y S pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de N pueden estar opcionalmente cuaternizados, y en los que al menos un átomo de carbono de dicho heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$. Dichos anillos pueden condensarse a un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes de dicho heteroarilo, incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizinilo,

- isindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 2,3-dihidro-benzofuranilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo; preferiblemente dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, 1,3-benzodioxolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 2,3-dihidro-benzofuranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, tiofenilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, triazolilo y tiazolilo.
- El término "pirrolilo" (también denominado azolilo), como se usa en el presente documento, incluye pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo. El término "furanilo" (también denominado "furilo"), como se usa en el presente documento, incluye furan-2-ilo y furan-3-ilo (también denominado furan-2-ilo y furan-3-ilo). El término "tiofenilo" (también denominado "tienilo"), como se usa en el presente documento, incluye tienfen-2-ilo y tienfen-3-ilo (también denominado tien-2-ilo y tien-3-ilo). El término "pirazolilo" (también denominado 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo), como se usa en el presente documento, incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo. El término "imidazolilo", como se usa en el presente documento, incluye imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo. El término "oxazolilo" (también denominado 1,3-oxazolilo), como se usa en el presente documento, incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo. El término "isoxazolilo" (también denominado 1,2-oxazolilo), como se usa en el presente documento incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, e isoxazol-5-ilo. El término "tiazolilo" (también denominado 1,3-tiazolilo), como se usa en el presente documento incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo (también denominado 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo). El término "isotiazolilo" (también denominado 1,2-tiazolilo), como se usa en el presente documento, incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, e isotiazol-5-ilo. El término "triazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1H-triazolilo y 4H-1,2,4-triazolilo, "1H-triazolilo" incluye 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 1H-1,2,4-triazol-5-ilo. "4H-1,2,4-triazolilo" incluye 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, y 4H-1,2,4-triazol-3-ilo. El término "oxadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. El término "tiadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo (también denominado furazan-3-ilo) y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo. El término "tetrazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1H-tetrazol-1-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 2H-tetrazol-5-ilo. El término "oxatriazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo. El término "tiatriazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo. El término "piridinilo" (también denominado "piridilo"), como se usa en el presente documento, incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo (también denominado 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo). El término "pirimidilo", como se usa en el presente documento, incluye pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo y pirimid-6-ilo. El término "pirazinilo", como se usa en el presente documento, incluye pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo. El término "piridazinilo", como se usa en el presente documento, incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo. El término "oxazinilo" (también denominado "1,4-oxazinilo"), como se usa en el presente documento, incluye 1,4-oxazin-4-ilo y 1,4-oxazin-5-ilo. El término "dioxinilo" (también denominado "1,4-dioxinilo"), como se usa en el presente documento, incluye 1,4-dioxin-2-ilo y 1,4-dioxin-3-ilo. El término "tiazinilo" (también denominado "1,4-tiazinilo"), como se usa en el presente documento, incluye 1,4-tiazin-2-ilo, 1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-tiazin-5-ilo y 1,4-tiazin-6-ilo. El término "triazinilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo y 1,2,3-triazin-5-ilo. El término "imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo. El término "tieno[3,2-b]furanilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[3,2-b]furan-2-ilo, tieno[3,2-b]furan-3-ilo, tieno[3,2-b]furan-4-ilo, y tieno[3,2-b]furan-5-ilo. El término "tieno[3,2-b]tiofenilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[3,2-b]tien-2-ilo, tieno[3,2-b]tien-3-ilo, tieno[3,2-b]tien-5-ilo y tieno[3,2-b]tien-6-ilo. El término "tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-d][1,3]tiazol-2-ilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazol-5-ilo y tieno[2,3-d][1,3]tiazol-6-ilo. El término "tieno[2,3-d]imidazolilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo y tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo. El término "tetrazolo[1,5-a]piridinilo", como se usa en el presente documento, incluye tetrazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, y tetrazolo[1,5-a]piridin-8-ilo. El término "indolilo", como se usa en el presente documento, incluye indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, -indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo. El término "indolizinilo", como se usa en el presente documento, incluye indolizin-1-ilo, indolizin-2-ilo, indolizin-3-ilo, indolizin-5-ilo, indolizin-6-ilo, indolizin-7-ilo, e indolizin-8-ilo. El término "isindolilo", como se usa en el presente documento, incluye isindol-1-ilo, isindol-2-ilo, isindol-3-ilo, isindol-4-ilo, isindol-5-ilo, isindol-6-ilo e isindol-7-ilo. El término "benzofuranilo" (también denominado benzo[b]furanilo), como se usa en el presente documento, incluye benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo y benzofuran-7-ilo. El término "isobenzofuranilo" (también denominado benzo[c]furanilo), como se usa en el presente documento, incluye isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo e isobenzofuran-7-ilo. El término "benzotiofenilo" (también denominado benzo[b]tienilo), como se usa en el presente documento, incluye 2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo y 7-benzo[b]tiofenilo (también denominados benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo y benzotien-7-ilo). El término "isobenzotiofenilo" (también denominado benzo[c]tienilo), como se usa en el presente documento, incluye isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo e isobenzotien-7-ilo. El

término "indazolilo" (también denominado 1H-indazolilo o 2-azaindolilo), como se usa en el presente documento, incluye 1H-indazol-1-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 2H-indazol-4-ilo, 2H-indazol-5-ilo, 2H-indazol-6-ilo, y 2H-indazol-7-ilo. El término "benzoimidazolilo", como se usa en el presente documento, incluye benzoimidazol-1-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, benzoimidazol-6-ilo y benzoimidazol-7-ilo. El término "1,3-benzoxazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo. El término "1,2-benzisoxazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-4-ilo, 1,2-benzisoxazol-5-ilo, 1,2-benzisoxazol-6-ilo y 1,2-benzisoxazol-7-ilo. El término "2,1-benzisoxazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,1-benzisoxazol-3-ilo, 2,1-benzisoxazol-4-ilo, 2,1-benzisoxazol-5-ilo, 2,1-benzisoxazol-6-ilo y 2,1-benzisoxazol-7-ilo. El término "1,3-benzotiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo y 1,3-benzotiazol-7-ilo. El término "1,2-benzoisotiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2-benzoisotiazol-3-ilo, 1,2-benzoisotiazol-4-ilo, 1,2-benzoisotiazol-5-ilo, 1,2-benzoisotiazol-6-ilo y 1,2-benzoisotiazol-7-ilo. El término "2,1-benzoisotiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,1-benzoisotiazol-3-ilo, 2,1-benzoisotiazol-4-ilo, 2,1-benzoisotiazol-5-ilo, 2,1-benzoisotiazol-6-ilo y 2,1-benzoisotiazol-7-ilo. El término "benzotriazolilo", como se usa en el presente documento, incluye benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo y benzotriazol-7-ilo. El término "1,2,3-benzoxadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzoxadiazol-7-ilo. El término "2,1,3-benzoxadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzoxadiazol-7-ilo. El término "1,2,3-benzotiadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzotiadiazol-7-ilo. El término "2,1,3-benzotiadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzotiadiazol-7-ilo. El término "tienopiridinilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo. El término "purinilo", como se usa en el presente documento, incluye purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo y purin-8-ilo. El término "imidazo[1,2-a]piridinilo", como se usa en el presente documento incluye imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo. El término "1,3-benzodioxolilo", como se usa en el presente documento incluye 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, y 1,3-benzodioxol-7-ilo. El término "quinolinilo", como se usa en el presente documento, incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo. El término "isoquinolinilo", como se usa en el presente documento, incluye isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo. El término "cinnolinilo", como se usa en el presente documento, incluye cinnolin-3-ilo, cinnolin-4-ilo, cinnolin-5-ilo, cinnolin-6-ilo, cinnolin-7-ilo y cinnolin-8-ilo. El término "quinazolinilo", como se usa en el presente documento, incluye quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo. El término "quinoxalinilo", como se usa en el presente documento, incluye quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, y quinoxalin-6-ilo.

Cuando el sufijo "eno" se usa junto con un grupo heteroarilo; es decir "heteroarileno", éste pretende indicar el grupo heteroarilo como se define en el presente documento que tiene dos enlaces sencillos como puntos de unión a otros grupos.

El término "heteroariloxi", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-O-R^k$ en la que R^k es heteroarilo como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "heteroaril-alquilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un alquilo C_{1-6} como se define en el presente documento, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por al menos un heteroarilo como se define en el presente documento.

El término "heteroaril-alquilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-O-R^a-R^k$ en la que R^k es heteroarilo, y R^a es alquilenilo C_{1-6} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "heteroarilenoalquilenilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-R^m-R^a-$ en la que R^m es heteroarileno como se define en el presente documento y R^a es alquilenilo C_{1-6} como se define en el presente documento.

El término "ciano-alquilo C_{1-6} " como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} que tiene el significado que se ha definido anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con al menos un grupo ciano como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos ciano-alquilo C_{1-6} incluyen cianometilo, 1-cianoetilo, 1-cianopropilo y similares.

El término "cianoalquilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-O-R^n$ en la que R^n es ciano-alquilo C_{1-6} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "alquiltio C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^b$ en la que R^b es alquilo C_{1-6} como se ha definido anteriormente en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de

grupos alquiltio C_{1-6} incluyen metiltio ($-SCH_3$), etiltio ($-SCH_2CH_3$), *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio y similares.

El término "alqueniltio C_{2-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^d$ en la que R^d es alqueno C_{2-6} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

- 5 El término "alquiniltio C_{2-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^e$ en la que R^e es alquino C_{2-6} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "ariltio C_{6-12} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^g$ en la que R^g es arilo C_{6-12} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

- 10 El término "cicloalquiltio C_{3-12} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^f$ en la que R^f es cicloalquilo C_{3-12} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "aril C_{6-12} -alquiltio C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^a-R^g$ en la que R^a es alqueno C_{1-6} y R^g es arilo C_{6-12} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "heterocicliltio", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^i$ en la que R^i es heterociclilo como se ha definido anteriormente en el presente documento.

- 15 El término "heteroariltio", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^k$ en la que R^k es heteroarilo como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "heterocicilalquiltio C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^a-R^l$ en la que R^a es alqueno C_{1-6} y R^l es heterocicililo como se ha definido anteriormente en el presente documento.

- 20 El término "heteroarilalquiltio C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^a-R^k$ en la que R^a es alqueno C_{1-6} y R^k es heteroarilo como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "cianoalquiltio C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-S-R^n$ en la que R^n es ciano-alquilo C_{1-6} como se ha definido anteriormente en el presente documento.

- 25 El término "mono o di-alquilamino C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-N(R^o)(R^p)$ en la que cada uno de R^o y R^p se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , en la que al menos uno de R^o o R^p es alquilo C_{1-6} . Por lo tanto, alquilamino incluye un grupo mono-alquilo amino (por ejemplo, un grupo mono-alquilamino C_{1-6} tal como metilamino y etilamino), y un grupo di-alquilamino (por ejemplo, un grupo di-alquilamino C_{1-6} tal como dimetilamino y dietilamino). Los ejemplos no limitantes de grupos mono o di-alquilamino C_{1-6} adecuados incluyen *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamina, *i*-butilamino, sec-butilamino, *t*-butilamino, pentilamino, *n*-hexilamino, di-*n*-propilamino, di-*i*-propilamino, etilmetilamino, metil-*n*-propilamino, metil-*i*-propilamino, *n*-butilmetilamino, *i*-butilmetilamino, *t*-butilmetilamino, etil-*n*-propilamino, etil-*i*-propilamino, *n*-butiletilamino, *i*-butiletilamino, *t*-butiletilamino, di-*n*-butilamino, di-*i*-butilamino, metilpentilamino, metilhexilamino, etilpentilamino, etilhexilamino, propilpentilamino, propilhexilamino, y similares.

- 35 El término "mono- o di-arilamino C_{6-12} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-N(R^q)(R^r)$ en la que cada uno de R^q y R^r se selecciona independientemente de hidrógeno, arilo C_{6-12} , o alquilo C_{1-6} , en la que al menos uno de R^q o R^r es arilo C_{6-12} .

El término "mono- o di-cicloalquilamino C_{3-8} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-N(R^s)(R^t)$ en la que cada uno de R^s y R^t se selecciona independientemente de hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8} , o alquilo C_{1-6} , en la que al menos uno de R^s o R^t es cicloalquilo C_{3-8} .

- 40 El término "aminoalquilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-R^a-NR^oR^p$ en la que R^a es alqueno C_{1-6} , R^o es hidrógeno o alquilo C_{1-6} como se define en el presente documento, y R^p es hidrógeno o alquilo C_{1-6} como se define en el presente documento.

- 45 El término "mono- o di-heteroarilamino", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-N(R^u)(R^v)$ en la que cada uno de R^u y R^v se selecciona independientemente de hidrógeno, heteroarilo, o alquilo C_{1-6} , en la que al menos uno de R^u o R^v es heteroarilo como se define en el presente documento.

El término "mono o di-heterocicilamino", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-N(R^w)(R^x)$ en la que cada uno de R^w y R^x se selecciona independientemente de hidrógeno, heterocicililo, o alquilo C_{1-6} , en la que al menos uno de R^w o R^x es heterocicililo como se define en el presente documento.

- 50 El término "hidroxicarbonilalquilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-R^a-COOH$, en la que R^a es alqueno C_{1-6} como se define en el presente documento.

El término "alquiloxicarbonilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-COO-R^b$,

en la que R^b es alquilo C_{1-6} como se define en el presente documento.

El término "mono o dialquilaminocarbonilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-CONR^oR^p$ en la que cada uno de R^oR^p se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , en la que al menos uno de R^o o R^p es alquilo C_{1-6} .

- 5 El término "alquilcarbonilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-CO-R^b$, en la que R^b es alquilo C_{1-6} como se define en el presente documento.

El término "alquilcarbonilamino C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-NR^o-CO-R^b$, en la que R^o se selecciona de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} y R^b es alquilo C_{1-6} como se define en el presente documento.

- 10 El término "mono o di-alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula $-R^a-CONR^oR^p$ en la que cada uno de R^oR^p se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , en el que al menos uno de R^o o R^p es alquilo C_{1-6} , y R^a es alqueno C_{1-6} como se define en el presente documento.

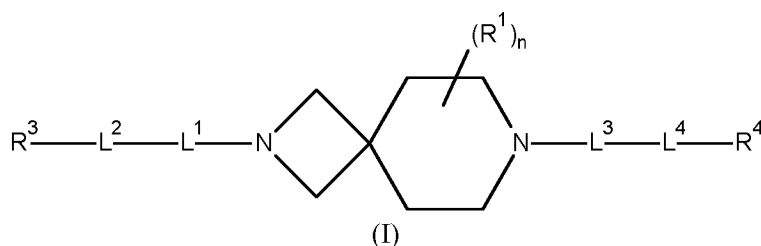
- 15 La expresión "grupo saliente", como se usa en el presente documento, significa un grupo químico que es susceptible de ser desplazado por un nucleófilo o escindirse o hidrolizarse en condiciones básicas o ácidas. En una realización particular, un grupo saliente se selecciona de un átomo de halógeno (por ejemplo, Cl, Br, I).

- 20 Cuando se usa en la presente invención, la expresión "compuestos de la invención" o un término similar pretende incluir los compuestos de fórmula general (I) y cualquier subgrupo de los mismos. Este término también se refiere a los compuestos como se representan en la Tabla 1 y sus derivados, N-óxidos, sales, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, formas tautoméricas, isómeros ópticos, análogos, pro-fármacos, ésteres y metabolitos, así como sus análogos de nitrógeno cuaternizados. Las formas de N-óxido de dichos compuestos pretenden comprender compuestos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan en el denominado N-óxido.

- 25 Los enunciados (características) preferidos y las realizaciones de los compuestos y procesos de esta invención se exponen a continuación. Cada enunciado y realización de la invención definidos de este modo se puede combinar con cualquier otro enunciado y/o realizaciones a menos que se indique claramente otra cosa. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Los enunciados enumerados de esta invención son:

- 30 1. Un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, enantiómero, racémico, o tautómero del mismo,



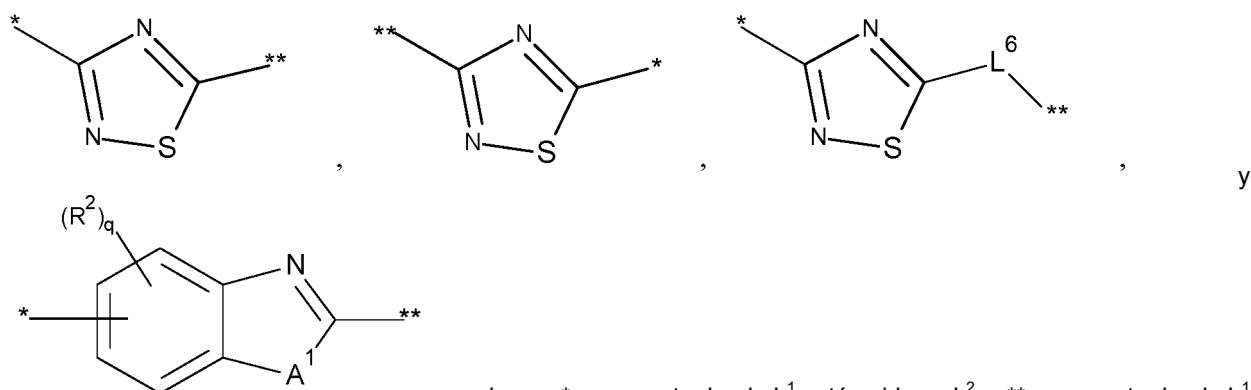
en el que,

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

- 35 R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , aril C_{6-12} -alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} , halo, hidroxilo, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino, $-NR^{20}R^{21}$, y ciano; en la que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , o aril C_{6-12} -alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z^1 ;

- 40 L^1 se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2-$, $-CO-$,



; en la que * representa donde L¹ está unidos a L²; y ** representa donde L¹ está unido al anillo de azetidina; y en la que,

A¹ es S u O;

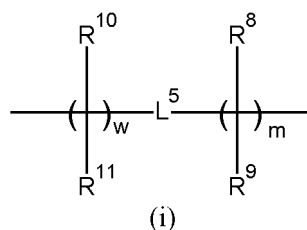
5 q es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

L⁶ es -CO- o -SO₂-;

10 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹, en la que dos R² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho anillo, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; y en la que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z²;

L² es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



20 en la que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R³ y el lado derecho del mismo esta unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en la que,

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

w es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

25 L⁵ es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en -O-, y -NR¹²-;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

30 o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

5 R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C₁₋₆;

L³ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -PO₄- y -PO₃-;

L⁴ es un enlace sencillo o se selecciona del grupo que consiste en -(CR¹⁵R¹⁶)_t-, -O-, y -NR¹⁷-; en la que,

t es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3;

10 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

15 R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C₁₋₆;

en la que al menos uno de L³, L⁴ no es un enlace sencillo; y en la que, cuando L⁴ es un enlace sencillo, R⁴ no es metilo;

20 cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cianoalquilo C₁₋₆;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o cianoalquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

25 cada R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cianoalquilo C₁₋₆;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o cianoalquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

30 cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

35 en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆, puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

cada R²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

40 en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

o en la que R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

45 cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede

oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

- 5 y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 10 cada R²⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilideno C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, arileno C₆₋₁₂-alquileno C₁₋₆*, heterocicilileno, heteroarileno, heterocicilileno-alquileno C₁₋₆*, y heteroarileno-alquileno C₁₋₆*; en los que * representa cuando R²⁴ está unido a CO;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, arileno C₆₋₁₂-alquileno C₁₋₆, heterocicilileno, heteroarileno, heterocicilileno-alquileno C₁₋₆, o heteroarileno-alquileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 15 cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en la que dos Z¹ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20

- 25 cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en la que dos Z² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 30 con la condición de que dicho compuesto no sea

N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida (CAS-959528-45-1),

N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, (CAS-959495-39-7),

N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, (CAS-959490-58-5),

N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, (CAS-959481-84-6),

- 35 (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona,

N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

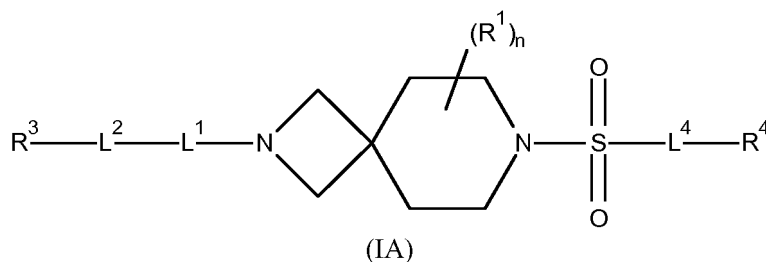
N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

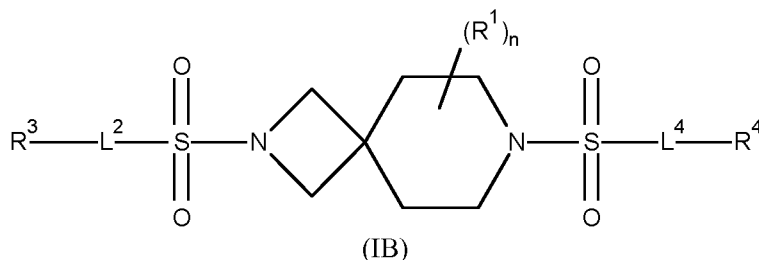
- 40 o un solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con el enunciado 1, que tiene la fórmula estructural (IA)



en la que, L^1 , L^2 , L^4 , n , R^1 , R^3 , y R^4 tienen el mismo significado que el definido en el enunciado 1.

3. El compuesto de acuerdo con los enunciados 1 o 2, que tiene la fórmula estructural (IB)

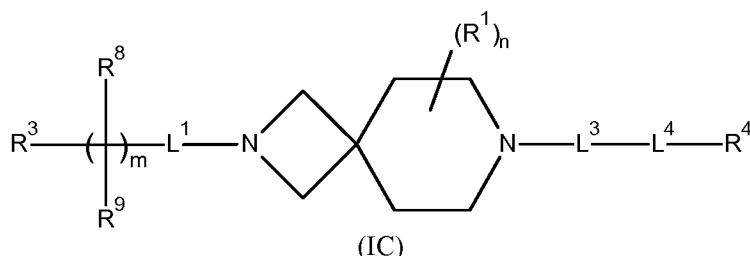


- 5 en el que, L^2 , L^4 , n , R^1 , R^3 , y R^4 tienen el mismo significado que el definido en los enunciados 1 o 2.
4. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 3, en el que m es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2.
5. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 4, en el que m es un número entero seleccionado de 0, o 1.
- 10 6. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 5, en el que m es un número entero seleccionado de 1.
- 15 7. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 6, en el que R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquinoiloxi C_{2-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , aril C_{6-12} -alquiloxi C_{1-6} , heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicilil-alquiloxi C_{1-6} , heteroaril-alquiloxi C_{1-6} , ciano-alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , alquenoiltio C_{2-6} , alquinoiltio C_{2-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquiltio C_{1-6} , heterociciltio, heteroariltio, heterocicilil-alquiltio C_{1-6} , heteroaril-alquiltio C_{1-6} , ciano-alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 20 8. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 7, en el que R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , tiol, alquiltio C_{1-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
9. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 8, en el que R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 25 10. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 al enunciado 9, en el que R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
11. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 10, en el que R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 30 12. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 11, en el que R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquinoiloxi C_{2-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , aril C_{6-12} -alquiloxi C_{1-6} , heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicilil-alquiloxi C_{1-6} , heteroaril-alquiloxi C_{1-6} , ciano-alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , alquenoiltio C_{2-6} , alquinoiltio C_{2-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquiltio C_{1-6} , heterociciltio, heteroariltio, heterocicilil-alquiltio C_{1-6} , heteroaril-alquiltio C_{1-6} , ciano-alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 35 13. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 12, en el que R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , tiol, alquiltio C_{1-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .

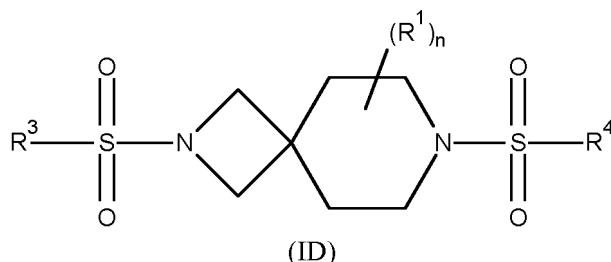
14. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 132, en el que R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 5 15. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 14, en el que R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
16. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 15, en el que R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, o 5 miembros.
17. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 16, en el que R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-7} o un cicloalquilenos C_{5-7} .
- 10 18. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 17, en el que R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un cicloalquilenos C_{5-6} .
19. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 18, en el que R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} .
- 15 20. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 19, en el que R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-5} .
21. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 20, en el que L^5 es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-NH-$, y $-N(\text{alquil } C_{1-6})-$.
22. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 21, en el que L^5 es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, y $-NH-$.
- 20 23. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 22, en el que L^5 es un enlace sencillo.
24. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 23, en el que L^5 es $-NH-$.
25. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 24, en el que w es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2.
- 25 26. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 25, en el que w es un número entero seleccionado de 0, o 1.
27. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 26, en el que w es 0.
28. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 27, en el que R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , alquenoiloxi C_{2-6} , alquinoiloxi C_{2-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , aril C_{6-12} -alquiloxi C_{1-6} , heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C_{1-6} , heteroaril-alquiloxi C_{1-6} , ciano-alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , alquenoiltio C_{2-6} , alquinoiltio C_{2-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquiltio C_{1-6} , heterociciltio, heteroariltio, heterocicil-alquiltio C_{1-6} , heteroaril-alquiltio C_{1-6} , ciano-alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 30 29. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 28, en el que R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , tiol, alquiltio C_{1-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 35 30. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 29, en el que R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 40 31. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 30, en el que R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
32. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 31, en el que R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , alquenoiloxi C_{2-6} , alquinoiloxi C_{2-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , aril C_{6-12} -alquiloxi C_{1-6} , heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C_{1-6} , heteroaril-alquiloxi C_{1-6} , ciano-alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , alquenoiltio C_{2-6} , alquinoiltio C_{2-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquiltio C_{1-6} , heterociciltio, heteroariltio, heterocicil-alquiltio C_{1-6} , heteroaril-alquiltio C_{1-6} , ciano-alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 45 33. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 32, en el que R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , tiol, alquiltio C_{1-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquiloxi C_{1-6} .
- 50 34. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 33, en el que R^{11} se selecciona del grupo

que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.

35. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 34, en el que R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, halo-alquilo C_{1-6} , y halo-alquilo C_{1-6} .
- 5 36. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 35, en el que R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-7} o un cicloalquileno C_{5-7} .
37. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 36, en el que R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un cicloalquileno C_{5-6} .
- 10 38. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 37, en el que R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} .
39. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 38, en el que R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-5} .
40. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 39, que tiene la fórmula estructural (IC)



- 15 en la que, L^1 , L^3 , L^4 , m , n , R^1 , R^3 , R^4 , R^8 y R^9 tienen el mismo significado que el definido en uno cualquiera de los enunciados 1 a 39.
41. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 40, en el que L^2 es un enlace sencillo.
42. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 41, que tiene la fórmula estructural (ID)



- 20 en la que, n, R¹, R³, y Rⁿ tienen el mismo significado que el definido en uno cualquiera de los enunciados 1 a 41.
43. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 42, en el que R³ se selecciona del grupo
que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo
C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi C₆₋₁₂,
25 cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterociclioxi, heteroariloxi, heterocicli-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-
alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, alqueniltio C₂₋₆, alquiniltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈,
aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterocicliiltio, heteroariltio, heterocicli-alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio
C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, alquenilamino C₂₋₆, alquilaminamino C₂₋₆, arilamino
C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterocicli-lamino, heteroarilamino, heterocicli-alquilamino
C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-alquenilamino C₂₋₆, di-alquinilamino C₂₋₆, di-arilamino
30 C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicli-lamino, di-heteroarilamino, di-
heterocicli-alquilamino C₁₋₆, di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆, y ciano; en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, alquiloxi C₁₋₆,
alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterocicli-laxi,
heteroariloxi, heterocicli-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueniltio C₂₋₆,
35 alquiniltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterocicli-litio, heteroariltio, heterocicli-
alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆,
alquenilamino C₂₋₆, alquilaminamino C₂₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆,
heterocicli-lamino, heteroarilamino, heterocicli-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆.

di-alquenilamino C₂₋₆, di-alquinilamino C₂₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicilamino, di-heteroarilamino, di-heterocicil-alquilamino C₁₋₆, o di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z¹.

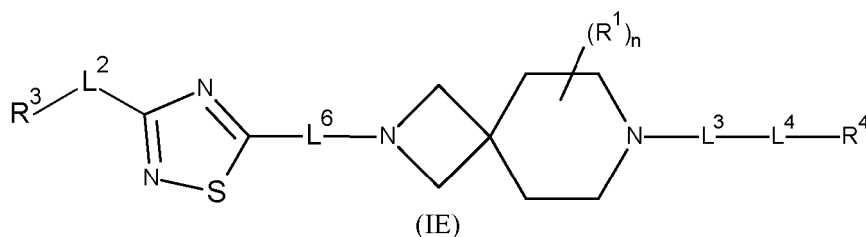
44. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 43, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, o di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z¹.

45. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 44, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, o di-cicloalquilamino C₃₋₈ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z¹.

46. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 45, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o haloalquiloxi C₁₋₆ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z¹.

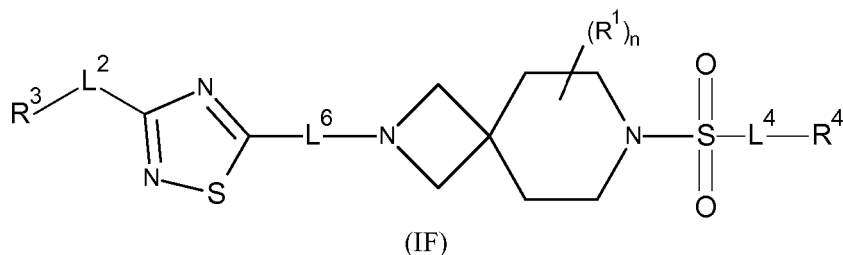
47. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 46, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z¹.

48. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 47, que tiene la fórmula estructural (IE)



en el que, n, L¹, L³, L⁴, R¹, R³, R⁴, y L⁶, tienen el mismo significado que se define en uno cualquiera de los enunciados 1 a 47.

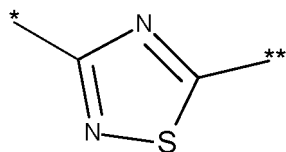
49. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 48, que tiene la fórmula estructural (IF)



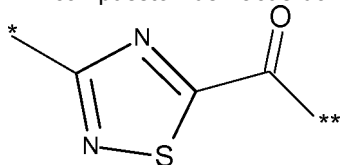
en el que, n, L¹, L⁴, R¹, R³, R⁴, y L⁶, tienen el mismo significado que se define en uno cualquiera de los enunciados 1 a 48.

50. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 49, en el que q es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2.

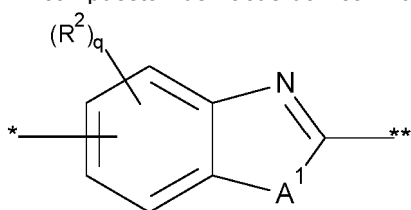
51. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 50, en el que q es un número entero seleccionado de 0, o 1.
52. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 51, en el que q es 0.
53. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 52, en el que cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, heterociclioxi, heteroariloxi, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -CO₂arilo C₆₋₁₂, -CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, -C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, -COH, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-arilo C₆₋₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈, -S(O)₂OH, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-arilo C₆₋₁₂, -S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₈, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH-arilo C₆₋₁₂, -S(O)₂NH-cicloalquilo C₃₋₈, nitro, -NHC(O)H, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-arilo C₆₋₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃₋₈, -N(alquil C₁₋₆)C(O)H, -N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, -N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, -N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, -NHS(O)₂H, -NHS(O)₂OH, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂-arilo C₆₋₁₂, -NHS(O)₂-cicloalquilo C₃₋₈, -Nalquil C₁₋₆S(O)₂H, -Nalquil C₁₋₆S(O)₂OH, -Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, -Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, y -Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.
54. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 53, en el que cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -CO₂arilo C₆₋₁₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, -COH, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-arilo C₆₋₁₂, -S(O)₂OH, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-arilo C₆₋₁₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH-arilo C₆₋₁₂, nitro, -NHC(O)H, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-arilo C₆₋₁₂, -N(alquil C₁₋₆)C(O)H, -N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, -N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)₂OH, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂-arilo C₆₋₁₂, -Nalquil C₁₋₆S(O)₂H, -Nalquil C₁₋₆S(O)₂OH, -Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, y -Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.
55. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 54, en el que cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -COH, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)H, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -N(alquil C₁₋₆)C(O)H, y -N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
56. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 55, en el que cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)alquilo C₁₋₆, y -N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
57. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 56, en el que cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, y di-alquilamino C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
58. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 57, en el que dos R² junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5, o 6 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho anillo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
59. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 58, en el que L¹ es -SO₂-.
60. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 58, en el que L¹ es CO.
61. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 58, en el que L¹ es



62. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 58, en el que L^1 es



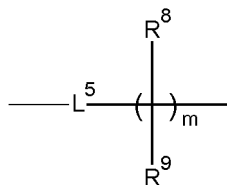
63. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 62, en el que L^1 es



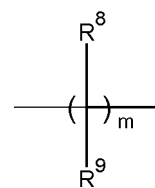
- 5 , preferiblemente en el que A^1 es S, preferiblemente en el que q es 0.

64. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 63, en el que L^2 es un enlace sencillo.

65. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 64, en el que L^2 es



- 10 66. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 65, en el que L^2 es L^5 y se selecciona del grupo que consiste en -O-, y -NR¹²-.



67. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 66, en el que L^2 es

68. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 67, en el que L^3 es -SO₂-.

69. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 68, en el que L^4 es un enlace sencillo o se selecciona del grupo que consiste en -(CR¹⁵R¹⁶)_t-, -O-, -NH-, y -N(alquil C₁₋₆)-

- 15 70. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 69, en el que L^4 es un enlace sencillo.

71. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 70, en el que L^4 es -(CR¹⁵R¹⁶)_t-, preferiblemente en el que t es un número entero seleccionado de 1 o 2, por ejemplo 1.

- 20 72. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 71, en el que R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, alquiniiloxi C₂₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterocicliiloxi, heteroariloxi, heterocicliil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, alquenoiltio C₂₋₆, alquiniiltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterocicliiltio, heteroariltio, heterocicliil-alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquilo C₁₋₆.

- 25 73. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 72, en el que R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, tiol,

alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.

74. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 73, en el que R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.
 75. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 74, en el que R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.
 76. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 75, en el que R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.
 77. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 76, en el que R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, alqueniltio C₂₋₆, alquiniltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterociciltio, heteroariltio, heterocicil-alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.
 78. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 77, en el que R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, tiol, alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.
 79. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 78, en el que R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.
 80. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 79, en el que R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆, y halo-alquiloxi C₁₋₆.
 81. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 80, en el que R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquenilo C₅₋₆.
 82. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 81, en el que R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₅.
 83. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 82, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, alqueniltio C₂₋₆, alquiniltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterociciltio, heteroariltio, heterocicil-alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, alquenilamino C₂₋₆, alquinilamino C₂₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterocicilamino, heteroarilamino, heterocicil-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-alquenilamino C₂₋₆, di-alquinilamino C₂₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicilamino, di-heteroarilamino, di-heterocicil-alquilamino C₁₋₆, di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, alquiloxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueniltio C₂₋₆, alquiniltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterociciltio, heteroariltio, heterocicil-alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquenilamino C₂₋₆, alquinilamino C₂₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterocicilamino, heteroarilamino, heterocicil-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquenilamino C₂₋₆, di-alquinilamino C₂₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicilamino, di-heteroarilamino, di-heterocicil-alquilamino C₁₋₆, o di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z².
 84. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 83, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterociciloxi, heteroariloxi, heterocicil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueniltio C₂₋₆, alquiniltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterociciltio, heteroariltio, heterocicil-alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquenilamino C₂₋₆, alquinilamino C₂₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterocicilamino, heteroaril

C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, o di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z².

- 5 85. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 84, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, o di-cicloalquilamino C₃₋₈ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z².
- 10 86. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 85, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o haloalquiloxi C₁₋₆ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z².
- 15 87. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 86, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y ciano; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆, pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 Z².
- 20 88. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 87, en el que n es un número entero seleccionado de 0 o 1.
89. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 88, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, y halo.
90. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 89, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 25 91. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 90, en el que n es 0.
92. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 91, en el que cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o ciano-alquilo C₁₋₆, puede oxidarse para formar al menos un C=O, o S(O)₂.
- 30 93. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 92, en el que cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o ciano-alquilo C₁₋₆, puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 35 94. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 93, en el que cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o ciano-alquilo C₁₋₆, puede oxidarse para formar al menos un C=O;
- 40 95. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 94, en el que cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo, y cianoalquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo, o cianoalquilo C₁₋₆, puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 45 96. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 95, en el que cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, y cianoalquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo, o cianoalquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 50 97. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 96, en el que cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, y ciano-alquilo C₁₋₆.
98. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 97, en el que R¹⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril

C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterocíclico, heteroarilo, heterocíclico-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterocíclico, heteroarilo, heterocíclico-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o ciano-alquilo C₁₋₆, puede oxidarse para formar al menos un C=O, o S(O)₂.

- 5 99. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 98, en el que R¹⁹ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril
C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆; y
10 en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂,
cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o
ciano-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
100. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 99, en el que R¹⁹ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo,
heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo
15 de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo,
heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o ciano-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un
C=O.
101. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 100, en el que R¹⁹ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo, y
20 cianoalquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈,
heterociclilo, heteroarilo, o cianoalquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
102. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 101, en el que R¹⁹ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, y cianoalquilo C₁₋₆; y en el que al
menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo, o cianoalquilo C₁₋₆
puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 25 103. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 102, en el que R¹⁹ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, y ciano-alquilo C₁₋₆.
104. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 103, en el que cada R²⁰ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril
30 C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos
un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo
C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede
oxidarse para formar al menos un C=O, o S(O)₂.
105. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 104, en el que cada R²⁰ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril
35 C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos
un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-
alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para
formar al menos un C=O.
106. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 105, en el que cada R²⁰ se selecciona
40 independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo,
heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho
alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, o heterocicilil-alquilo C₁₋₆,
heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
107. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 106, en el que cada R²⁰ se selecciona
45 independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo y heteroarilo; y en el
que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, o heteroarilo
puede oxidarse para formar al menos un C=O.
108. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 107, en el que cada R²⁰ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heteroarilo; y en el que al menos un átomo de
50 carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, o heteroarilo puede oxidarse para formar al menos
un C=O.
109. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 108, en el que cada R²⁰ se selecciona
independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, y ciano-alquilo C₁₋₆.
110. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 119, en el que cada R²¹ se selecciona
55 independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril
C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos

un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o S(O)₂.

- 5 111. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 110, en el que cada R²¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 10 112. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 111, en el que cada R²¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, o heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 15 113. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 112, en el que cada R²¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo y heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, o heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 20 114. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 113, en el que cada R²¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, o heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
115. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 114, en el que cada R²¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, y ciano-alquilo C₁₋₆.
- 25 116. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 115, en el que R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, o 6 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.
- 30 117. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 116, en el que R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 35 118. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 117, en el que cada R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o S(O)₂.
- 40 119. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 118, en el que cada R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 45 120. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 119, en el que cada R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, o heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 50 121. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 120, en el que cada R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo y heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, o heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 55 122. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 121, en el que cada R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, o heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.

123. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 122, en el que cada R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heteroarilo.
- 5 124. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 123, en el que cada R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , y heteroaril-alquilo C_{1-6} ; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , o heteroaril-alquilo C_{1-6} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, o $S(O)_2$.
- 10 125. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 124, en el que cada R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , y heteroaril-alquilo C_{1-6} ; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , o heteroaril-alquilo C_{1-6} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.
- 15 126. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 125, en el que cada R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , y heteroaril-alquilo C_{1-6} ; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, o heterocicilil-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.
- 20 127. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 126, en el que cada R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo y heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, o heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.
- 25 128. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 127, en el que cada R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heteroarilo, y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, o heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.
- 30 129. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 128, en el que cada R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, y ciano-alquilo C_{1-6} .
- 35 130. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 129, en el que cada R^{24} se selecciona independientemente de alquilenilo C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , arileno C_{6-12} , cicloalquileno C_{3-8} , arileno C_{6-12} -alquileno C_{1-6} , heterocicileno, heteroarileno, heterocicilil-alquileno C_{1-6} , y heteroarileno-alquileno C_{1-6} ; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , arileno C_{6-12} , cicloalquileno C_{3-8} , arileno C_{6-12} -alquileno C_{1-6} , heterocicileno, heteroarileno, heterocicilil-alquileno C_{1-6} , o heteroarileno-alquileno C_{1-6} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, o $S(O)_2$.
- 40 131. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 130, en el que R^{24} se selecciona independientemente de alquilo alquileno C_{1-6} , arileno C_{6-12} , y cicloalquileno C_{3-8} ; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquileno C_{1-6} , arileno C_{6-12} , cicloalquileno C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.
- 45 132. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 131, en el que cada R^{24} se selecciona independientemente de alquileno C_{1-6} , y cicloalquileno C_{3-8} ; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquileno C_{1-6} , cicloalquileno C_{3-8} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.
133. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 132, en el que cada R^{24} se selecciona independientemente de alquileno C_{1-6} , y cicloalquileno C_{3-8} ; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquileno C_{1-6} , cicloalquileno C_{3-8} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.
134. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 133, en el que cada R^{24} es alquileno C_{1-6} .
135. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 134, en el que cada R^{24} es alquileno C_{1-4} .
- 50 136. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 135, en el que cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquiloxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} , heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquiniloxi C_{2-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , aril C_{6-12} -alquiloxi C_{1-6} , heterocicililoxi, heteroariloxi, heterocicilil-alquiloxi C_{1-6} , heteroaril-alquiloxi C_{1-6} , ciano-alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , alqueniltio C_{2-6} , alquiniltio C_{2-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquiltio C_{1-6} , heterocicililtio, heteroariltio, heterocicilil-alquiltio C_{1-6} , heteroaril-alquiltio C_{1-6} , ciano-alquiltio C_{1-6} , ciano, amino, alquilamino C_{1-6} , alquenilamino C_{2-6} , alquinilamino C_{2-6} , arilamino C_{6-12} , cicloalquilamino C_{3-8} , aril C_{6-12} -
- 55

- alquilamino C₁₋₆, heterocicilamino, heteroarilamino, heterocicilil-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-alquenilamino C₂₋₆, di-alquinilamino C₂₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicilamino, di-heteroarilamino, di-heterocicilil-alquilamino C₁₋₆, di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-alquenilo C₂₋₆, CO₂-alquinilo C₂₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, CO₂-aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, CO₂heterocicilo, CCO₂heteroarilo, CO₂heterocicilil-alquilo C₁₋₆, CO₂heteroaril-alquilo C₁₋₆, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-alquenilo C₂₋₆, C(O)NH-alquinilo C₂₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, C(O)NH(aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆), C(O)NH-heterocicilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH(heterocicilil-alquilo C₁₋₆), C(O)NH(heteroaril-alquilo C₁₋₆), COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)alquenilo C₂₋₆, C(O)alquinilo C₂₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, C(O)cicloalquilo C₃₋₈, C(O)heterocicilo, C(O)heteroarilo, S(O)OH, S(O)alquilo C₁₋₆, S(O)alquenilo C₂₋₆, S(O)alquinilo C₂₋₆, S(O)arilo C₆₋₁₂, -S(O)cicloalquilo C₃₋₈, S(O)heterocicilo, S(O)heteroarilo, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂alquenilo C₂₋₆, S(O)₂alquinilo C₂₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, S(O)₂heterocicilo, S(O)₂heteroarilo, S(O)₂heterocicilil-alquilo C₁₋₆, S(O)₂heteroaril-alquilo C₁₋₆, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHalquenilo C₂₋₆, S(O)₂NHalquinilo C₂₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, S(O)₂NHcicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂NH(aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆), S(O)₂NHheterocicilo, S(O)₂NHheteroarilo, S(O)₂NH(heterocicilil-alquilo C₁₋₆), S(O)₂NH(heteroaril-alquilo C₁₋₆), nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)alquenilo C₂₋₆, NHC(O)alquinilo C₂₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, NHC(O)cicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)heterocicilo, NHC(O)heteroarilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, N(alquil C₁₋₆)C(O)heterocicilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)heteroarilo, alquilenos C₁₋₆-C(O)NH₂, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHalquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHalquenilo C₂₋₆, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHalquinilo C₂₋₆, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHarilo C₆₋₁₂, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHaril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHheterocicilo, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHheteroarilo, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHheterocicilil-alquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHheteroaril-alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂alquenilo C₂₋₆, NHS(O)₂alquinilo C₂₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, NHS(O)₂aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂heterocicilo, NHS(O)₂heteroarilo, NHS(O)₂heterocicilil-alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂heteroaril-alquilo C₁₋₆, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, N-alquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, N-alquil C₁₋₆S(O)₂alquenilo C₂₋₆, N-alquil C₁₋₆S(O)₂alquinilo C₂₋₆, N-alquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, N-alquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, N-alquil C₁₋₆S(O)₂aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, N-alquil C₁₋₆S(O)₂heterocicilo, N-alquil C₁₋₆S(O)₂heteroarilo, N-alquil C₁₋₆S(O)₂heterocicilil-alquilo C₁₋₆, N-alquil C₁₋₆S(O)₂heteroaril-alquilo C₁₋₆, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHalquilo C₁₋₆, NHC(O)NHalquenilo C₂₋₆, NHC(O)NHalquinilo C₂₋₆, NHC(O)NHarilo C₆₋₁₂, NHC(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)NHaril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, NHC(O)NHheterocicilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NHheterocicilil-alquilo C₁₋₆, NHC(O)NHheteroaril-alquilo C₁₋₆, NHC(O)Nalquil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, NHC(O)Nalquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHalquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHalquenilo C₂₋₆, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHalquinilo C₂₋₆, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHarilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHaril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHheterocicilo, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHheteroarilo, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHheterocicilil-alquilo C₁₋₆, y Nalquil C₁₋₆-C(O)NHheteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterocicilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.
137. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 136, en el que cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heterocicilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterocicililo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, tiol, alquilitio C₁₋₆, arilitio C₆₋₁₂, cicloalquilitio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilitio C₁₋₆, heterocicilitio, heteroarilitio, heterocicilil-alquilitio C₁₋₆, heteroaril-alquilitio C₁₋₆, ciano-alquilitio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterocicilamino, heteroarilamino, heterocicilil-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicilamino, di-heteroarilamino, di-heterocicilil-alquilamino C₁₋₆, di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-alquenilo C₂₋₆, CO₂-alquinilo C₂₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, CO₂heterocicilo, CO₂heteroarilo, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, C(O)NH-heterocicilo, C(O)NH-heteroarilo, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, C(O)cicloalquilo C₃₋₈, C(O)heterocicilo, C(O)heteroarilo, S(O)OH, S(O)alquilo C₁₋₆, S(O)arilo C₆₋₁₂, S(O)cicloalquilo C₃₋₈, S(O)heterocicilo, S(O)heteroarilo, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂heterocicilo, S(O)₂heteroarilo, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, S(O)₂NHcicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂NHheterocicilo, -S(O)₂NHheteroarilo, nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, NHC(O)cicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)heterocicilo, NHC(O)heteroarilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, N(alquil C₁₋₆)C(O)heterocicilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)heteroarilo, alquilenos C₁₋₆-C(O)NH₂, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHalquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHarilo C₆₋₁₂, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHheterocicilo, alquilenos C₁₋₆-C(O)NHheteroarilo, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, NHS(O)₂heterocicilo, NHS(O)₂heteroarilo, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, Nalquil C₁₋₆S(O)₂aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heterocicilo, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heteroarilo, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHalquilo C₁₋₆, NHC(O)NHalquenilo C₂₋₆, NHC(O)NHarilo C₆₋₁₂, NHC(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)NHaril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, NHC(O)NHheterocicilo, NHC(O)NHheteroarilo, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHalquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHarilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHheterocicilo, y Nalquil C₁₋₆-C(O)NHheteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono o

heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.

138. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 137, en el que cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterocicililoxi, heteroariloxi, heterocicilil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterocicililamino, heteroarilamino, heterocicilil-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicililamino, di-heteroarilamino, di-heterocicilil-alquilamino C₁₋₆, di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, CO₂-heterociclilo, CO₂-heteroarilo, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-heteroarilo, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, C(O)cicloalquilo C₃₋₈, C(O)heterociclilo, C(O)heteroarilo, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂heterociclilo, S(O)₂heteroarilo, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, S(O)₂NHcicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂NHheterociclilo, S(O)₂NHheteroarilo, nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, NHC(O)cicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)heterociclilo, NHC(O)heteroarilo, -N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, N(alquil C₁₋₆)C(O)heterociclilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)heteroarilo, alquilenos C₁₋₆C(O)NH₂, alquilenos C₁₋₆C(O)NHalquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆C(O)NHarilo C₆₋₁₂, alquilenos C₁₋₆C(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, alquilenos C₁₋₆C(O)NHheterociclilo, alquilenos C₁₋₆C(O)NHheteroarilo, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, NHS(O)₂heterociclilo, NHS(O)₂heteroarilo, -Nalquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heterociclilo, y Nalquil C₁₋₆S(O)₂heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.

139. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 138, en el que cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, heterocicililoxi, heteroariloxi, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, C(O)cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, S(O)₂NHcicloalquilo C₃₋₈, nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, NHC(O)cicloalquilo C₃₋₈, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, y Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.

140. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 139, en el que cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, y Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₁₂; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.

141. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 140, en el que cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, y N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.

142. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 141, en el que cada Z¹ se selecciona

- independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, hidroxilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, C(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)alquilo C₁₋₆, y N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.

143. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 142, en el que cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, y di-alquilamino C₁₋₆; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.

144. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 143, en el que dos Z¹ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5, o 6 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho anillo puede oxidarse para formar al menos un C=O.

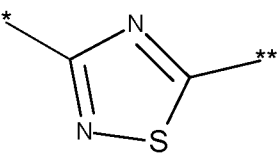
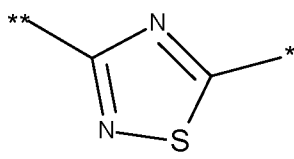
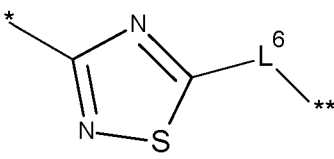
145. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 144, en el que cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquiloxi C₁₋₆, heterocicililoxi, heteroariloxi, heterocicilil-alquiloxi C₁₋₆, heteroaril-alquiloxi C₁₋₆, ciano-alquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, alqueniltio C₂₋₆, alquiniltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterociciltio, heteroariltio, heterocicilil-alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, alquenilamino C₂₋₆, alquinilamino C₂₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterocicililamino, heteroarilamino, heterocicilil-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-alquenilamino C₂₋₆, di-alquinilamino C₂₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicililamino, di-heteroarilamino, di-heterocicilil-alquilamino C₁₋₆, di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-alquenilo C₂₋₆, CO₂-alquinilo C₂₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, -CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, CO₂-aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, CO₂heterociclilo, CO₂heteroarilo, CO₂heterocicilil-alquilo C₁₋₆, CO₂heteroaril-alquilo C₁₋₆, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)NHalquenilo C₂₋₆, C(O)NH-alquinilo C₂₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, C(O)NH(aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆), C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH(heterocicilil-alquilo C₁₋₆), C(O)NH(heteroaril-alquilo C₁₋₆), COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)alquenilo C₂₋₆, C(O)alquinilo C₂₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, C(O)cicloalquilo C₃₋₈, C(O)heterociclilo, C(O)heteroarilo, S(O)OH, S(O)alquilo C₁₋₆, S(O)alquenilo C₂₋₆, S(O)alquinilo C₂₋₆, S(O)arilo C₆₋₁₂, S(O)cicloalquilo C₃₋₈, S(O)heterociclilo, S(O)heteroarilo, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂alquenilo C₂₋₆, S(O)₂alquinilo C₂₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, S(O)₂heterociclilo, S(O)₂heteroarilo, S(O)₂heterocicilil-alquilo C₁₋₆, S(O)₂heteroaril-alquilo C₁₋₆, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHalquenilo C₂₋₆, S(O)₂NHalquinilo C₂₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, S(O)₂NHcicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂NH(aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆), S(O)₂NHheterociclilo, S(O)₂NHheteroarilo, S(O)₂NH(heterocicilil-alquilo C₁₋₆), S(O)₂NH(heteroaril-alquilo C₁₋₆), nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)alquenilo C₂₋₆, NHC(O)alquinilo C₂₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, NHC(O)cicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)heterociclilo, NHC(O)heteroarilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, N(alquil C₁₋₆)C(O)heterociclilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)heteroarilo, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NH₂, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHalquenilo C₂₋₆, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHalquinilo C₂₋₆, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHarilo C₆₋₁₂, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHaril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHheterociclilo, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHheteroaril-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂alquenilo C₂₋₆, NHS(O)₂alquinilo C₂₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, NHS(O)₂aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂heterociclilo, NHS(O)₂heteroarilo, NHS(O)₂heterocicilil-alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂heteroaril-alquilo C₁₋₆, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquenilo C₂₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquinilo C₂₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, Nalquil C₁₋₆S(O)₂aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heterociclilo, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heteroarilo, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heterocicilil-alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heteroaril-alquilo C₁₋₆, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHalquilo C₁₋₆, NHC(O)NHalquenilo C₂₋₆, NHC(O)NHalquinilo C₂₋₆, NHC(O)NHarilo C₆₋₁₂, NHC(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)NHaril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, NHC(O)NHheterociclilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NHheterocicilil-alquilo C₁₋₆, NHC

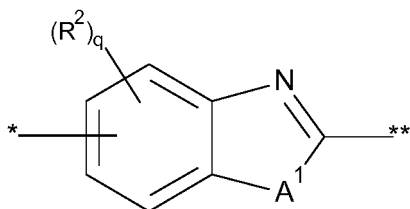
alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiloxi C₂₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cicloalquiloxi C₃₋₈, aril C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, heterociclioxi, heteroarilo, heterocicli-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, alqueniltio C₂₋₆, alquiltio C₂₋₆, ariltio C₆₋₁₂, cicloalquiltio C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquiltio C₁₋₆, heterociciltio, heteroariltio, heterocicil-alquiltio C₁₋₆, heteroaril-alquiltio C₁₋₆, ciano-alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, alquenilamino C₂₋₆, alquilamino C₂₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterocicilamino, heteroarilamino, heterocicil-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₂₋₆, di-alquilamino C₂₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterocicilamino, di-heteroarilamino, di-heterocicil-alquilamino C₁₋₆, di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆, CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, CO₂heterocicilo, CO₂heteroarilo, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, C(O)NH-heterocicilo, C(O)NH-heteroarilo, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, C(O)cicloalquilo C₃₋₈, C(O)heterocicilo, C(O)heteroarilo, S(O)OH, S(O)alquilo C₁₋₆, S(O)arilo C₆₋₁₂, S(O)cicloalquilo C₃₋₈, S(O)heterocicilo, S(O)heteroarilo, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂heterocicilo, S(O)₂heteroarilo, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, S(O)₂NHcicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂NHheterocicilo, S(O)₂NHheteroarilo, nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, NHC(O)cicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)heterocicilo, NHC(O)heteroarilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, N(alquil C₁₋₆)C(O)heterocicilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)heteroarilo, alquilenilo C₁₋₆C(O)NH₂, alquilenilo C₁₋₆C(O)NHalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHarilo C₆₋₁₂, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NH-heterocicilo, alquilenilo C₁₋₆-C(O)NH-heteroarilo, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, NHS(O)₂heterocicilo, NHS(O)₂heteroarilo, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heterocicilo, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heteroarilo, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHalquilo C₁₋₆, NHC(O)NHarilo C₆₋₁₂, NHC(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)NHaril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, NHC(O)NH-heterocicilo, NHC(O)NH-heteroarilo, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHalquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHarilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆-C(O)NHcicloalquilo C₃₋₈, Nalquil C₁₋₆-C(O)NH-heterocicilo, y Nalquil C₁₋₆-C(O)NH-heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterocicilo, heterocicil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.

147. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 146, en el que cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquiloxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterocicliil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , ariloxi C_{6-12} , cicloalquiloxi C_{3-12} , aril C_{6-12} -alquiloxi C_{1-6} , heterociclioxi, heteroariloxi, heterocicliil-alquiloxi C_{1-6} , heteroaril-alquiloxi C_{1-6} , ciano-alquiloxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , ariltio C_{6-12} , cicloalquiltio C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquiltio C_{1-6} , heterocicliitio, heteroariltio, heterocicliil-alquiltio C_{1-6} , heteroaril-alquiltio C_{1-6} , ciano-alquiltio C_{1-6} , ciano, amino, alquilamino C_{1-6} , arilamino C_{6-12} , cicloalquilamino C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilamino C_{1-6} , heterocicliilamino, heteroarilamino, heterocicliil-alquilamino C_{1-6} , heteroaril-alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , di-arilamino C_{6-12} , di-cicloalquilamino C_{3-8} , di-aril C_{6-12} -alquilamino C_{1-6} , di-heterocicliilamino, di-heteroarilamino, di-heterocicliil-alquilamino C_{1-6} , di-heteroaril-alquilamino C_{1-6} , CO_2H , CO_2 -alquilo C_{1-6} , CO_2 -arilo C_{6-12} , CO_2 -cicloalquilo C_{3-8} , CO_2 heterociclilo, CO_2 heteroarilo, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ -alquilo C_{1-6} , $C(O)NH$ -arilo C_{6-12} , $C(O)NH$ -cicloalquilo C_{3-8} , $C(O)NH$ -heterociclilo, $C(O)NH$ -heteroarilo, COH , $C(O)$ alquilo C_{1-6} , $C(O)$ arilo C_{6-12} , $C(O)$ cicloalquilo C_{3-8} , $C(O)$ heterociclilo, $C(O)$ heteroarilo, $S(O)_2OH$, $S(O)_2$ alquilo C_{1-6} , $S(O)_2$ arilo C_{6-12} , $S(O)_2$ cicloalquilo C_{3-8} , $S(O)_2$ heterociclilo, $S(O)_2$ heteroarilo, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ alquilo C_{1-6} , $S(O)_2NH$ arilo C_{6-12} , $S(O)_2NH$ cicloalquilo C_{3-8} , $S(O)_2NH$ heterociclilo, $S(O)_2NH$ heteroarilo, nitro, $NHC(O)H$, $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} , $NHC(O)$ arilo C_{6-12} , $NHC(O)$ cicloalquilo C_{3-8} , $NHC(O)$ heterociclilo, $NHC(O)$ heteroarilo, N (alquil $C_{1-6})C(O)H$, N (alquil $C_{1-6})C(O)$ alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquil $C_{1-6})C(O)$ arilo C_{6-12} , N (alquil $C_{1-6})C(O)$ cicloalquilo C_{3-8} , N (alquil $C_{1-6})C(O)$ heterociclilo, N (alquil $C_{1-6})C(O)$ heteroarilo, alquilenos C_{1-6} - $C(O)NH_2$, alquilenos C_{1-6} - $C(O)NH$ alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{1-6} - $C(O)NH$ arilo C_{6-12} , alquilenos C_{1-6} - $C(O)NH$ cicloalquilo C_{3-8} , alquilenos C_{1-6} - $C(O)NH$ -heterociclilo, alquilenos C_{1-6} - $C(O)NH$ -heteroarilo, $NHS(O)_2H$, $NHS(O)_2OH$, $NHS(O)_2$ alquilo C_{1-6} , $NHS(O)_2$ arilo C_{6-12} , $NHS(O)_2$ cicloalquilo C_{3-8} , $NHS(O)_2$ heterociclilo, $NHS(O)_2$ heteroarilo, N -alquil $C_{1-6}S(O)_2H$, N -alquil $C_{1-6}S(O)_2OH$, N alquil $C_{1-6}S(O)_2$ alquilo C_{1-6} , N alquil $C_{1-6}S(O)_2$ arilo C_{6-12} , N alquil $C_{1-6}S(O)_2$ cicloalquilo C_{3-8} , N alquil $C_{1-6}S(O)_2$ heterociclilo, y N alquil $C_{1-6}S(O)_2$ heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterocicliil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-6} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, o $N=O$.

148. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 147, en el que cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heteroaril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, tiol, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, heterociclamino, heteroarilamino, heterociclil-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, di-aril C₆₋₁₂-alquilamino C₁₋₆, di-heterociclamino, di-heteroarilamino, di-heterociclil-alquilamino C₁₋₆, di-heteroaril-alquilamino C₁₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, CO₂-heterociclilo, CO₂-heteroarilo, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, C(O)NH-heterociclilo, C(O)NH-heteroarilo, COH, C(O)alquilo

- 5 C₁₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, C(O)cicloalquilo C₃₋₈, C(O)heterociclilo, C(O)heteroarilo, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂heterociclilo, S(O)₂heteroarilo, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, S(O)₂NHcicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂NHheterociclilo, S(O)₂NHheteroarilo, nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, NHC(O)cicloalquilo C₃₋₈, NHC(O)heterociclilo, NHC(O)heteroarilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, N(alquil C₁₋₆)C(O)heterociclilo, N(alquil C₁₋₆)C(O)heteroarilo, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, NHS(O)₂heterociclilo, NHS(O)₂heteroarilo, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, Nalquil C₁₋₆S(O)₂heterociclilo, y Nalquil C₁₋₆S(O)₂heteroarilo; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, o N=O.
- 10
149. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 148, en el que cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heteroaril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, heterocicililoxi, heteroariloxi, cianoalquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, cicloalquilamino C₃₋₈, dialquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, di-cicloalquilamino C₃₋₈, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, CO₂-cicloalquilo C₃₋₈, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH-cicloalquilo C₃₋₈, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, C(O)cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, S(O)₂NHarilo C₆₋₁₂, S(O)₂NHcicloalquilo C₃₋₈, nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, NHC(O)cicloalquilo C₃₋₈, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)cicloalquilo C₃₋₈, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂cicloalquilo C₃₋₈, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂, y Nalquil C₁₋₆S(O)₂cicloalquilo C₃₋₈; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 15
- 20
- 25
150. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 149, en el que cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heteroaril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, cianoalquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₂, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₂, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, CO₂-arilo C₆₋₁₂, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, C(O)NH-arilo C₆₋₁₂, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)arilo C₆₋₁₂, S(O)₂OH, S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂arilo C₆₋₁₂, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHalquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH-arilo C₆₋₁₂, nitro, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, y Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 30
- 35
151. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 150, en el que cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heteroaril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo C₁₋₆, hidroxilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cianoalquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, COH, C(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)H, NHC(O)arilo C₆₋₁₂, N(alquil C₁₋₆)C(O)H, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)arilo C₆₋₁₂, NHS(O)₂H, NHS(O)₂OH, NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, NHS(O)₂arilo C₆₋₁₂, N-alquil C₁₋₆S(O)₂H, N-alquil C₁₋₆S(O)₂OH, Nalquil C₁₋₆S(O)₂alquilo C₁₋₆, y Nalquil C₁₋₆S(O)₂arilo C₆₋₁₂; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 40
- 45
152. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 151, en el que cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, cianoalquiloxi C₁₋₆, tiol, alquiltio C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, C(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆.
- 50
153. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 152, en el que dos Z² junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5, o 6 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho anillo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 55
154. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 153, en el que, n es 0,
- R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, y halo; en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z¹;

L^1 se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2-$, $-CO-$,
,
,
,
 y



; en el que * representa donde L^1 está unido a L^2 ; y ** representa donde L^1 está unido al anillo de azetidina; y en el que,

5 A^1 es S;

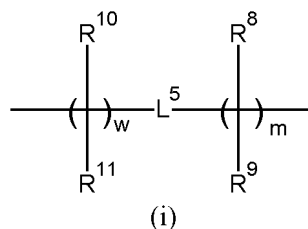
q es 0;

L^6 es $-CO-$ o $-SO_2-$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, y ciano; y en el que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z^2 ;

10

L^2 es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



en el que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R^3 y el lado derecho del mismo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en el que,

15 m es un número entero seleccionado de 0, 1;

w es un número entero seleccionado de 0, 1;

L^5 es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, y $-NR^{12}-$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hidroxilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hidroxilo;

20 o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros de carbono;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hidroxilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hidroxilo;

25 o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros de carbono;

R^{12} es hidrógeno;

L^3 es $-SO_2-$;

L^4 es un enlace sencillo o es $-(CR^{15}R^{16})_t$; en el que,

t es un número entero seleccionado de 1 o 2;

R^{15} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;

R^{16} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros de carbono;

- 5 en el que al menos uno de L^3 , L^4 no es un enlace sencillo; y en el que, cuando L^4 es un enlace sencillo, R^4 no es metilo;

- 10 cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-NR^{20}R^{21}$, $-CO_2R^{22}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, nitro, y $-NR^{23}C(O)R^{22}$; en el que dos Z^1 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$;

- 15 cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-NR^{20}R^{21}$, $-CO_2R^{22}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, y $-NR^{23}C(O)R^{22}$; en el que dos Z^2 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$;

- 20 cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo y heteroarilo;

cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C_{1-6} ; y;

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo y heteroarilo;

- 25 cada R^{21} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo y heteroarilo;

o en el que R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, 6, o 7 miembros;

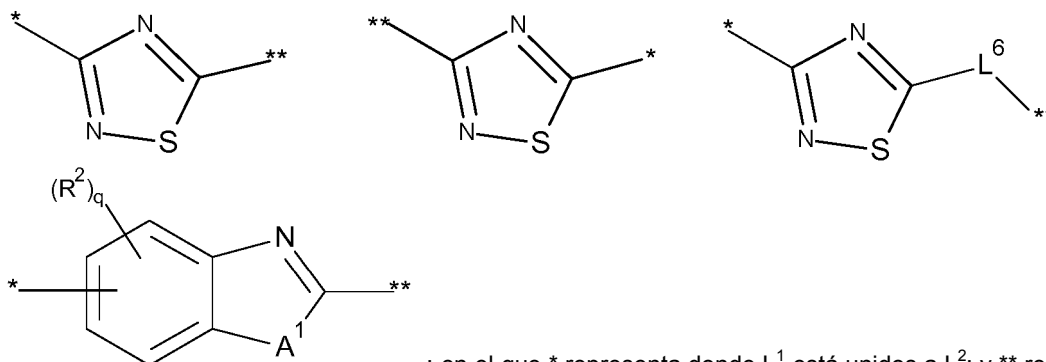
- 30 cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo y heteroarilo;

cada R^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo y heteroarilo.

155. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 154, en el que, n es 0;

- 35 R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, y halo; en el que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z^1 ;

L^1 se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2-$, $-CO-$,



- 40 ; en el que * representa donde L^1 está unido a L^2 , y ** representa donde L^1 está unido al anillo de azetidina; y en el que,

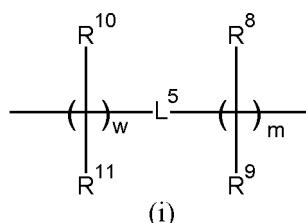
A^1 es S;

q es 0;

L^6 es $-\text{CO}-$ o $-\text{SO}_2-$,

5 R^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, y ciano; y en el que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z^2 ;

L^2 es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



en el que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R^3 y el lado derecho del mismo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en el que,

10 m es un número entero seleccionado de 0, o 1;

w es un número entero seleccionado de 0, o 1;

L^5 es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en $-\text{O}-$, y $-\text{NR}^{12}-$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

15 o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, o 5 miembros de carbono;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

20 o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, o 5 miembros de carbono;

R^{12} es hidrógeno;

L^3 es $-\text{SO}_2-$;

L^4 es un enlace sencillo o es $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})_t-$; en el que;

t es un número entero seleccionado de 1 o 2;

25 R^{15} es hidrógeno, o alquilo C_{1-4} ;

R^{16} es hidrógeno, o alquilo C_{1-4} ;

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, o 5 miembros de carbono;

30 en el que al menos uno de L^3 , L^4 no es un enlace sencillo; y en el que, cuando L^4 es un enlace sencillo, R^4 no es metilo;

35 cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, y ciano; en el que dos Z^1 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $\text{C}=\text{O}$;

cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, $-\text{SR}^{19}$, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, y $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$; en el que dos Z^2 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros; y en el que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} ,

cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O;

cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, y arilo C₆₋₁₂;

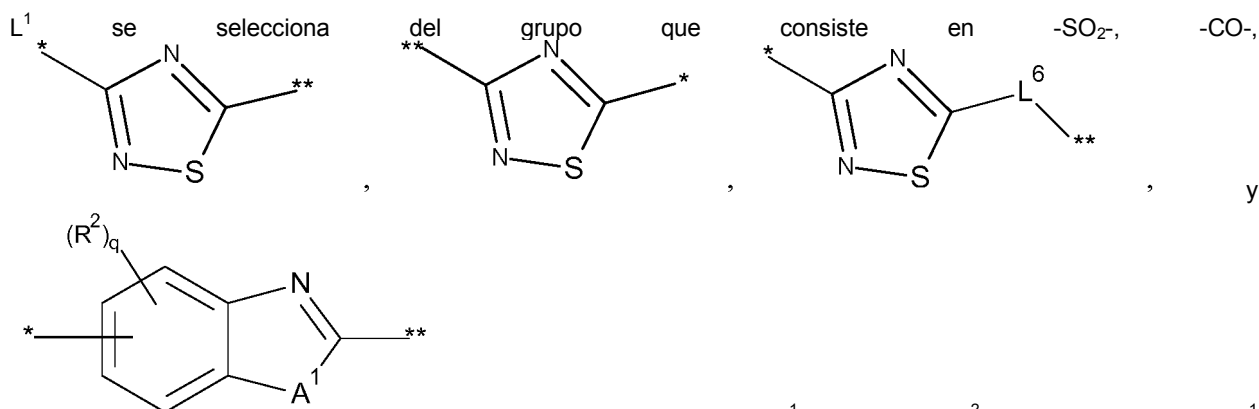
cada R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y arilo C₆₋₁₂;

cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, y arilo C₆₋₁₂;

- 5 cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈.

156. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 155, en el que, n es 0;

- 10 R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, y halo; en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹;



; en el que * representa donde L¹ está unidos a L²; y ** representa donde L¹ está unido al anillo de azetidina; y en el que,

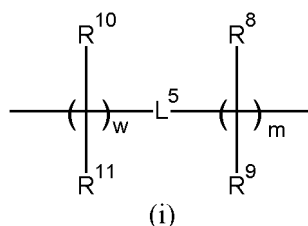
- 15 A¹ es S;

q es 0;

L⁶ es -CO- o -SO₂-;

- 20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo y heteroarilo; y en el que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²;

L² es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



en el que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R³ y el lado derecho del mismo esta unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en el que,

- 25 m es 0, o 1;

w es 0, o 1;

L⁵ es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en -O-, y -NH-;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, y hidroxilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, y hidroxilo;

- 30 o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, o 5 miembros de

carbono;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} , y hidroxilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} , y hidroxilo;

5 o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, o 5 miembros de carbono;

L^3 es $-SO_2-$;

L^4 es un enlace sencillo o es $-(CR^{15}R^{16})_t-$; en el que,

t es un número entero seleccionado de 1 o 2;

R^{15} es hidrógeno, o alquilo C_{1-2} ;

10 R^{16} es hidrógeno, o alquilo C_{1-2} ;

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, o 5 miembros de carbono;

en el que al menos uno de L^3 , L^4 no es un enlace sencillo; y en el que, cuando L^4 es un enlace sencillo, R^4 no es metilo;

15 cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y ciano; en el que dos Z^1 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros;

20 cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , $-SR^{19}$, ciano, $-CO_2R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, y $-NR^{23}C(O)R^{22}$; en el que dos Z^2 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros;

cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , y fenilo;

cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y fenilo;

cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} ;

cada R^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-4} .

25 157. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 156, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de un grupo que comprende anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas anulares que contienen 1 o 2 anillos que pueden estar condensados entre sí o unidos covalentemente, que contienen típicamente de 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático, en los que uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos pueden reemplazarse por átomos de N, O y/o S, donde los heteroátomos de N y S pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de N pueden estar opcionalmente cuaternizados, en el que dichos anillos pueden condensarse a un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.

35 158. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 157, en el que el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que comprende pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 2,1-benzisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 2,3-dihidro-benzofuranilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$.

50 159. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 158, en el que el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que comprende pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-

benzoisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotriadiazolilo, 2,1,3-benzotriadiazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 2,3-dihidro-benzofuranilo, purinilo, 1,3-benzodioxolilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.

- 5 160. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 159, en el que dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, 1,3-benzodioxolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, tiofenilo imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, triazolilo y tiazolilo; y en el que al menos un átomo de carbono de dicho heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 10 161. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 160, en el que el grupo heterociclilo se selecciona del grupo que comprende grupos no aromáticos, completamente saturados o parcialmente insaturados cíclicos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono; preferiblemente el grupo heterociclilo se selecciona del grupo que comprende grupos no aromáticos, completamente saturados o parcialmente insaturados cíclicos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono, en el que dicho anillo puede condensarse a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que cada anillo del grupo heterociclilo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, donde los heteroátomos de N y S pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de N pueden estar opcionalmente cuaternizados; y en el que al menos un átomo de carbono de heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 20 162. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 161, en el que el grupo heterociclilo se selecciona del grupo que comprende aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, piperidinilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetanilo, 2-imidazolinilo, pirazolidinil imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, cromanilo, succinimidilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 4H-quinolizino, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfóxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditiano, 1,3,5-trioxanilo, 1H-pirrolizino, tetrahidro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo, y morfolin-4-ilo; y en el que al menos un átomo de carbono de heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O.
- 25 163. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 162, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en 2,7-Bis((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-Fluorofenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2-((4-propoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-Clorofenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)etanona; (4-Clorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona; (3,4-Difluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona; (4-Fluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-feniletanona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-fenilbutan-1-ona; 4,4,4-Trifluoro-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)butan-1-ona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-fenilpropan-1-ona; (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopropil)metanona; 3-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 2-(3-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)propan-1-ona; 2-Hidroxi-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(piridin-2-il)propan-1-ona; 2-(4-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(o-tolil)propan-1-ona; Croman-4-il(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona; (S)-2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilbutan-1-ona; 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona; (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanona; 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona; (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopropil)metanona; 2-(3,5-Difluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 2-(3-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona; 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Clorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(3,4-Difluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-Ciclopropil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-Butil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(3-

(trifluorometil)bencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Metoxifenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Clorofenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(1-(4-Fluorofenil)ciclopropil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-Clorofenil)sulfonil)-7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-Etoxifenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-Clorofenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2,7-Bis((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-Clorofenil)sulfonil)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 6-Cloro-2-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol; 6-Cloro-2-(7-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol; 6-Cloro-2-(7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol; 6-Cloro-2-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol; 3-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; N-(4-(2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)fenil)acetamida; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((2,4-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((3,4-Dimetoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(m-tolilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Etilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(o-tolilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Terc-butil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((2,5-Dimetoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((2,5-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((2,6-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((3,4-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((5-Fluro-2-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 2-Etoxi-5-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)benzonitrilo; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((3-Cloro-4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((3,5-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)benzoato de metilo; 5-(7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((5-Fluro-2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Etoxi-3-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(piridin-3-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-3,5-dimetilisoxazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-2-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((5-Clorotiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-3-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((5-metiltiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((Ciclohexilmetil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)morfolina; y un solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

164. Una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-

carboxamida; 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

165. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento.
166. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonyl]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos y/o enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos por plegamiento erróneo de proteínas.
167. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonyl]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia multisistémica, enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal (FTLD), fibrosis quística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hipoglucemia, deficiencia de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, hiperinsulinismo, producción alterada de insulina, sensibilidad alterada a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, obesidad, lipodosis, lipodosis cardíaca, dislipidemia, hígado graso, lipodistrofia, enfermedades cardiovasculares e hipertensión.
168. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonyl]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.
169. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonyl]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes mellitus tipo 1, diabetes

mellitus tipo 2, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.

170. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la diabetes tipo 2, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.
171. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes mellitus.
172. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Parkinson.
173. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos por plegamiento erróneo de proteínas.
174. Un método para el tratamiento de trastornos metabólicos y/o enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos por plegamiento erróneo de proteínas, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164.
175. Un método para la prevención y/o para el tratamiento de diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia multisistémica, enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal (FTLD), atrofia multisistémica, fibrosis quística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hipoglucemia, deficiencia de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, hiperinsulinismo, producción alterada de insulina, sensibilidad alterada a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de

resistencia a la insulina, obesidad, lipidosis, lipidosis cardiaca, dislipidemia, hígado graso, lipodistrofia, enfermedades cardiovasculares e hipertensión, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diazaespiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164.

176. Un método para la prevención y/o para el tratamiento de diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, a un sujeto que lo necesite.

177. Un método para la prevención y/o para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, a un sujeto que lo necesite.

178. Un método para la prevención y/o para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los enunciados 1 a 163, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona; N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con el enunciado 164, a un sujeto que lo necesite.

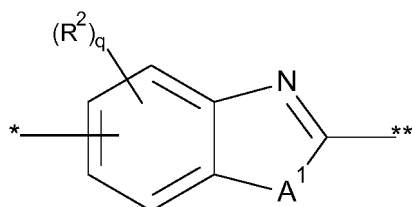
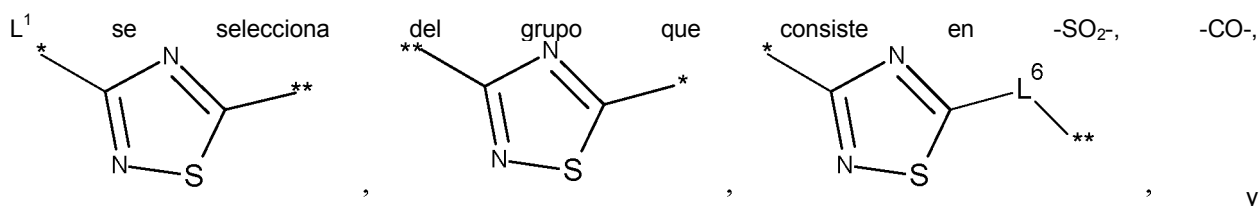
De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), y cualquier subgrupo de los mismos tal como (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), en las que,

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; preferiblemente n es 0, 1 o 2; más preferiblemente n es 0 o 1; aún más preferiblemente n es 0;

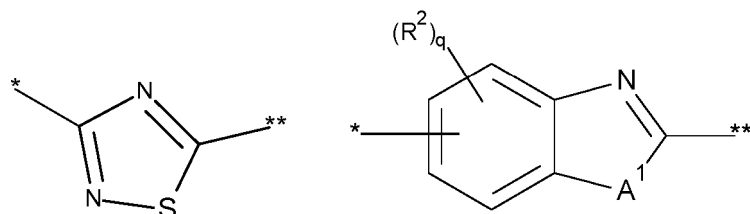
R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹ es alquilo C₁₋₆, o halo; preferiblemente R¹ es alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂,

- heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo, halo, y haloalquilo C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹;



; preferiblemente L¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -CO-,



- 20 y en las que * representa donde L¹ está unido a L²; y ** representa donde L¹ está unido al anillo de azetidina; y en las que,

A¹ es S u O; preferiblemente A¹ es S;

L⁶ es -CO- o -SO₂-;

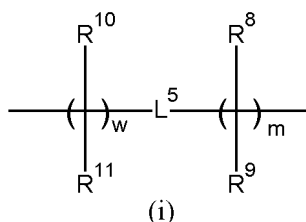
q es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; preferiblemente q se selecciona de 0, 1 o 2; preferiblemente q se selecciona de 0, o 1; preferiblemente q es 0;

- 25 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en las que dos R² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho anillo, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente cada R² es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆; preferiblemente cada R² es independientemente hidrógeno;

- 40 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano, y en la que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z², preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂,

- heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; y en la que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z²; preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z²; preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²; preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo y heteroarilo; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²;

L² es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



- en las que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R³ y el lado derecho del mismo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en las que,

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; preferiblemente m es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2; preferiblemente m es un número entero seleccionado de 0, o 1;

- w es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; preferiblemente n se selecciona de 0, 1 o 2; preferiblemente n se selecciona de 0, o 1;

L⁵ es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en -O-, y -NR¹²-; preferiblemente L⁵ es un enlace sencillo, o es -O-;

- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo; preferiblemente R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

- R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo; preferiblemente R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

- o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; preferiblemente R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; preferiblemente R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆; preferiblemente R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₅;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo; preferiblemente R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

- R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y hidroxilo; preferiblemente R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

- o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; preferiblemente R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; preferiblemente R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆; preferiblemente R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₅;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-6} ; preferiblemente R^{12} es hidrógeno;

L^3 se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2-$, $-PO_4-$ y $-PO_3-$; preferiblemente L^3 se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2-$ y $-PO_4-$; preferiblemente L^3 es $-SO_2-$;

5 L^4 es un enlace sencillo o se selecciona del grupo que consiste en $-(CR^{15}R^{16})_t-$, $-O-$, y $-NR^{17}-$; preferiblemente L^4 es un enlace sencillo o es $-(CR^{15}R^{16})_t-$; preferiblemente L^4 es un enlace sencillo o es alquileo C_{1-6} ; preferiblemente L^4 es un enlace sencillo o es alquileo C_{1-4} ; preferiblemente L^4 es un enlace sencillo o es alquileo C_{1-2} ; en las que,

t es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3, preferiblemente t es 1 o 2;

10 R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ; preferiblemente R^{15} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ; preferiblemente R^{15} es hidrógeno, o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R^{15} es hidrógeno, o alquilo C_{1-2} ;

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ; preferiblemente R^{16} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ; preferiblemente R^{16} es hidrógeno, o alquilo C_{1-4} ; preferiblemente R^{16} es hidrógeno, o alquilo C_{1-2} ;

15 o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; preferiblemente R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; preferiblemente R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} ; preferiblemente R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-5} ;

20 R^{17} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-6} ; preferiblemente R^{17} es hidrógeno; en las que al menos uno de L^3 , L^4 no es un enlace sencillo; y en la que, cuando L^4 es un enlace sencillo, R^4 no es metilo;

25 cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , y ciano-alquilo C_{1-6} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , o ciano-alquilo C_{1-6} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ o $S(O)_2$; preferiblemente cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo y heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ o $S(O)_2$; preferiblemente cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , y cicloalquilo C_{3-8} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ o $S(O)_2$; preferiblemente cada R^{18} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} o arilo C_{6-12} ; preferiblemente cada R^{18} es independientemente alquilo C_{1-6} ;

35 cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , y ciano-alquilo C_{1-6} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , o ciano-alquilo C_{1-6} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ o $S(O)_2$; preferiblemente cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo y heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{19} es independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;

50 cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , y heteroaril-alquilo C_{1-6} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , o heteroaril-alquilo C_{1-6} puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ o $S(O)_2$; preferiblemente cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{20} es independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;

55 cada R^{21} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ,

alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada R²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²¹ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

o en las que R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, 6, o 7 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O,

cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₆;

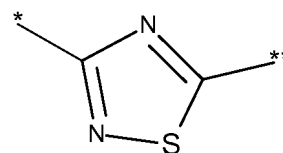
cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²³ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

cada R²⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilideno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquilileno C₂₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, arileno C₆₋₁₂-alquileno C₁₋₆*, heterociclileno, heteroarileno, heterocicliileno-alquileno C₁₋₆*, y heteroarileno-alquileno C₁₋₆*; en los que * representa cuando R²⁴ está unido a CO; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, arileno C₆₋₁₂-alquileno C₁₋₆, heterociclileno, heteroarileno, heterocicliileno-alquileno C₁₋₆, o heteroarileno-alquileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada R²⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileno C₁₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, heterociclileno, heteroarileno; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, heterociclileno, heteroarileno puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileno C₁₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²⁴ es independientemente alquileno C₁₋₆;

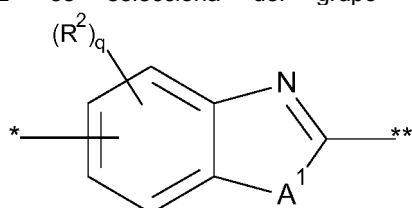
cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en las que dos Z¹ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en las que dos Z¹

- junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino; preferiblemente cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, amino;
- 5 cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en las que dos Z² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en las que dos Z² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, y -NR²³C(O)R²²; preferiblemente cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -CO₂R²², -S(O)₂R²², y -NR²³C(O)R²²; preferiblemente cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, -CO₂R²², -S(O)₂R²², y -NR²³C(O)R²²;
- 10 con la condición de que dicho compuesto no sea
- N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida
- N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
- N-fenil-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
- N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
- 35 (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona,
- N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
- N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
- 7-(metilsulfonil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
- N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
- 40 o un solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.
- De acuerdo con una realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I), y cualquier subgrupo de los mismos tal como (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), en las que,
- n es 0, 1 o 2; más preferiblemente n es 0 o 1; aún más preferiblemente n es 0;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹ es alquilo C₁₋₆, o halo; preferiblemente R¹ es alquilo C₁₋₆;
- 45 R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo

- 5 C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, -OR¹⁸, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹;



L¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -CO-,



- 10 ; en las que * representa donde L¹ está unidos a L²; y ** representa donde L¹ está unido al anillo de azetidina; y en las que,

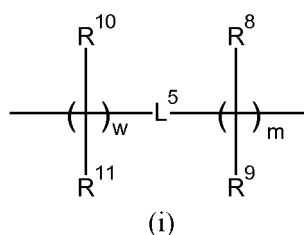
A¹ es S;

q se selecciona de 0, 1 o 2; preferiblemente q se selecciona de 0, o 1; preferiblemente q es 0;

- 15 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente cada R² es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆; preferiblemente cada R² es independientemente hidrógeno;

- 20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z²; preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z²; preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²; preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²;

L² es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



en las que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R³ y el lado derecho del mismo esta unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en las que,

- 35 m es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2; preferiblemente m es un número entero seleccionado de 0, o 1;
- n se selecciona de 0, 1 o 2; preferiblemente n se selecciona de 0, o 1;

L⁵ es un enlace sencillo, o es -O-;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo; preferiblemente R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

- 5 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo; preferiblemente R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; preferiblemente R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆; preferiblemente R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₅;

- 10 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo; preferiblemente R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

- 15 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo; preferiblemente R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; preferiblemente R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆; preferiblemente R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₅;

- 20 L³ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂- y -PO₄-; preferiblemente L³ es -SO₂-;

L⁴ es un enlace sencillo o es -(CR¹⁵R¹⁶)_t; preferiblemente L⁴ es un enlace sencillo o es alquileo C₁₋₆; preferiblemente L⁴ es un enlace sencillo o es alquileo C₁₋₆; preferiblemente L⁴ es un enlace sencillo o es alquileo C₁₋₂; en las que,

t es 1 o 2;

- 25 R¹⁵ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹⁵ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₄; preferiblemente R¹⁵ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₂;

R¹⁶ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆; preferiblemente R¹⁶ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₄; preferiblemente R¹⁶ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₂;

- 30 o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; preferiblemente R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆; preferiblemente R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₅;

en las que al menos uno de L³, L⁴ no es un enlace sencillo; y en las que, cuando L⁴ es un enlace sencillo, R⁴ no es metilo;

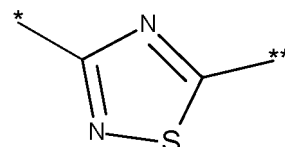
- 35 cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₂; preferiblemente cada R¹⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆;

- 40 cada R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R¹⁹ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

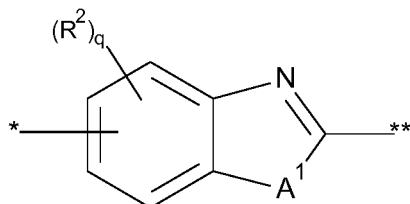
- 50 cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

- cada R^{21} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{21} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} ;
- 5 en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{21} es independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;
- o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$;
- 10 cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} ;
- 15 en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-6} ;
- cada R^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, heteroarilo, puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} ;
- 20 en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{23} es independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;
- cada R^{24} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilideno C_{1-6} , arileno C_{6-12} , cicloalquileno C_{3-8} , heterocicileno, heteroarileno; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C_{1-6} , arileno C_{6-12} , cicloalquileno C_{3-8} , heterocicileno, heteroarileno puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{24} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileno C_{1-6} , arileno C_{6-12} , cicloalquileno C_{3-8} ;
- 25 en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C_{1-6} , arileno C_{6-12} , cicloalquileno C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{24} es independientemente alquileno C_{1-6} ;
- 30 cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-NR^{20}R^{21}$, $-CO_2R^{22}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, nitro, $-NR^{23}C(O)R^{22}$, y $-NR^{23}C(O)NR^{20}R^{21}$, en las que dos Z^1 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino; preferiblemente cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, amino;
- 35 en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino; preferiblemente cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, amino;
- 40 cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-NR^{20}R^{21}$, $-CO_2R^{22}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, nitro, $-NR^{23}C(O)R^{22}$, $-R^{24}C(O)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{23}S(O)_2R^{22}$, y $-NR^{23}C(O)NR^{20}R^{21}$, en las que dos Z^2 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-NR^{20}R^{21}$, $-CO_2R^{22}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, nitro, $-NR^{23}C(O)R^{22}$;
- 45 preferiblemente cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-NR^{20}R^{21}$, $-CO_2R^{22}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, nitro, $-NR^{23}C(O)R^{22}$;
- 50 preferiblemente cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-CO_2R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-NR^{23}C(O)R^{22}$, preferiblemente cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, $-CO_2R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-NR^{23}C(O)R^{22}$.
- De acuerdo con una realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I), y cualquier subgrupo de los mismos tal como (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), en las que,
- 55 n es 0 o 1; aún más preferiblemente n es 0;
- R^1 es alquilo C_{1-6} , o halo; preferiblemente R^1 es alquilo C_{1-6} ,
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo,

- heteroarilo, halo, hidroxilo, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino, $-NR^{20}R^{21}$, y ciano; en las que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z^1 ; preferiblemente R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, $-OR^{18}$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y ciano; en las que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z^1 ; preferiblemente R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, halo, $-OR^{18}$, haloalquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ; en las que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z^1 ; preferiblemente R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C_{1-6} ; en las que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z^1 ;



L^1 se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2-$, $-CO-$, y



; en las que * representa donde L^1 está unidos a L^2 , y ** representa donde L^1 está unido al anillo de azetidina; y en las que,

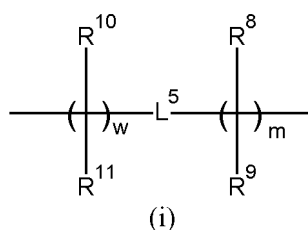
- 15 A^1 es S;

q se selecciona de 0, o 1; preferiblemente q es 0;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ; preferiblemente cada R^2 es independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ; preferiblemente cada R^2 es independientemente hidrógeno;

- 20 R^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino, $-NR^{20}R^{21}$, y ciano; y en las que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z^2 ; preferiblemente R^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ; y en las que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z^2 ; preferiblemente R^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo; y en las que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z^2 ;

L^2 es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



- 30 en las que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R^3 y el lado derecho del mismo esta unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en las que,

m es un número entero seleccionado de 0, o 1;

n se selecciona de 0, o 1;

- 35 L^5 es un enlace sencillo, o es $-O-$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hidroxilo; preferiblemente R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hidroxilo; preferiblemente R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

- 5 o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ; preferiblemente R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-5} ;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hidroxilo; preferiblemente R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

- 10 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hidroxilo; preferiblemente R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ; preferiblemente R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-5} ;

L^3 es $-SO_2-$;

- 15 L^4 es un enlace sencillo o es alquileo C_{1-6} ; preferiblemente L^4 es un enlace sencillo o es alquileo C_{1-4} ; preferiblemente L^4 es un enlace sencillo o es alquileo C_{1-2} ; en las que,

en las que al menos uno de L^3 , L^4 no es un enlace sencillo; y en las que, cuando L^4 es un enlace sencillo, R^4 no es metilo;

- 20 cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-NR^{20}R^{21}$, $-CO_2R^{22}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, nitro, $-NR^{23}C(O)R^{22}$, $-NR^{23}S(O)_2R^{22}$, y $-NR^{23}C(O)NR^{20}R^{21}$; en las que dos Z^1 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, y amino; preferiblemente cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, y amino;

- 30 cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-NR^{20}R^{21}$, $-CO_2R^{22}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, nitro, $-NR^{23}C(O)R^{22}$, $-R^{24}C(O)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{23}S(O)_2R^{22}$, y $-NR^{23}C(O)NR^{20}R^{21}$; en las que dos Z^2 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-CO_2R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, y $-NR^{23}C(O)R^{22}$; preferiblemente cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, amino, $-CO_2R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, y $-NR^{23}C(O)R^{22}$; preferiblemente cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C_{1-6} , $-OR^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , hidroxilo, $-SR^{19}$, ciano, $-CO_2R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, y $-NR^{23}C(O)R^{22}$;

- 45 cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , y cicloalquilo C_{3-8} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ o $S(O)_2$; preferiblemente cada R^{18} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} o arilo C_{6-12} ; preferiblemente cada R^{18} es independientemente alquilo C_{1-6} ;

cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , y cicloalquilo C_{3-8} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{19} es independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;

- 50 cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , y cicloalquilo C_{3-8} ; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , puede oxidarse para formar al menos un $C=O$; preferiblemente cada R^{20} es independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;

cada R^{21} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , y

cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²¹ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

5 o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O,

10 cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₆;

cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²³ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

15 cada R²⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilideno C₁₋₆, arileno C₆₋₁₂, y cicloalquileno C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²⁴ es independientemente alquileno C₁₋₆.

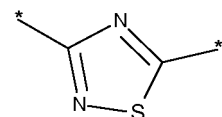
De acuerdo con una realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I), y cualquier subgrupo de los mismos tal como (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), en las que,

20 n es 0 o 1; aún más preferiblemente n es 0;

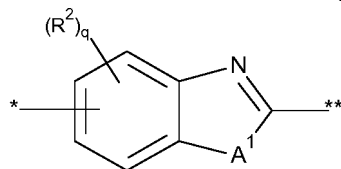
R¹ es alquilo C₁₋₆, o halo; preferiblemente R¹ es alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, -OR¹⁸, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquiloxi C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹;

L¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -CO-,



, y



35 ; en las que * representa donde L¹ está unidos a L²; y ** representa donde L¹ está unido al anillo de azetidina; y en las que,

A¹ es S;

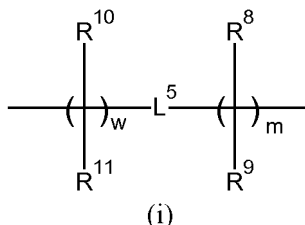
q se selecciona de 0, o 1; preferiblemente q es 0;

40 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; preferiblemente cada R² es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆; preferiblemente cada R² es independientemente hidrógeno;

45 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z²; preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo,

heteroarilo, halo, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²; preferiblemente R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo y heteroarilo; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²;

L² es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



en las que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R³ y el lado derecho del mismo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en las que,

m es un número entero seleccionado de 0, o 1;

n se selecciona de 0, o 1;

L⁵ es un enlace sencillo, o es -O-;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y hidroxilo; preferiblemente R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y hidroxilo; preferiblemente R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆; preferiblemente R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₅;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y hidroxilo; preferiblemente R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y hidroxilo; preferiblemente R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆; preferiblemente R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₅;

L³ es -SO₂-;

L⁴ es un enlace sencillo o es alquileno C₁₋₆; preferiblemente L⁴ es un enlace sencillo o es alquileno C₁₋₄; preferiblemente L⁴ es un enlace sencillo o es alquileno C₁₋₂; en las que,

en las que al menos uno de L³, L⁴ no es un enlace sencillo; y en las que, cuando L⁴ es un enlace sencillo, R⁴ no es metilo;

cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, y amino; preferiblemente cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, y amino;

cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, y -NR²³C(O)R²²; preferiblemente cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -CO₂R²², -S(O)₂R²², y -NR²³C(O)R²²; preferiblemente cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, -CO₂R²², -S(O)₂R²², y -NR²³C(O)R²²;

cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ puede

oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferiblemente cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₂; preferiblemente cada R¹⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆;

cada R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R¹⁹ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

cada R²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²¹ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, o 6 miembros; y en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O,

cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₆;

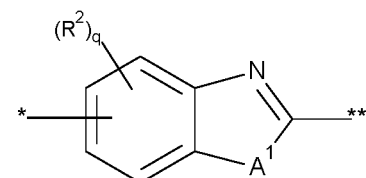
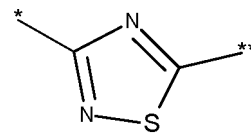
cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, y cicloalquilo C₃₋₈; en las que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, puede oxidarse para formar al menos un C=O; preferiblemente cada R²³ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆.

De acuerdo con una realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I), y cualquier subgrupo de los mismos tal como (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), en las que,

n es 0;

R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y ciano; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, -OR¹⁸, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹;

L¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -CO-,



; en las que * representa donde L¹ está unidos a L²; y ** representa donde L¹ está unido al anillo de azetidina; y en las que,

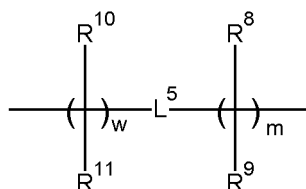
A¹ es S;

q es 0;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²; preferiblemente R⁴ se

selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo y heteroarilo; y en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z²;

L² es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



(i)

5

en las que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R³ y el lado derecho del mismo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en las que,

m es un número entero seleccionado de 0, o 1;

n se selecciona de 0, o 1;

10 L⁵ es un enlace sencillo, o es -O-;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₅;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

15 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y hidroxilo;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₅;

L³ es -SO₂-;

L⁴ es un enlace sencillo o es alquilenos C₁₋₄; preferiblemente L⁴ es un enlace sencillo o es alquilenos C₁₋₂;

20 en las que al menos uno de L³, L⁴ no es un enlace sencillo; y en las que, cuando L⁴ es un enlace sencillo, R⁴ no es metilo;

cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C₁₋₆, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, y amino;

25 cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquiloxi C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -CO₂R²², -S(O)₂R²², y -NR²³C(O)R²²; preferiblemente cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquiloxi C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, -CO₂R²², -S(O)₂R²², y -NR²³C(O)R²²;

cada R¹⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₂; preferiblemente cada R¹⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆;

30 cada R¹⁹ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

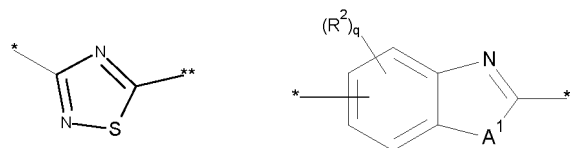
cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₆;

cada R²³ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆.

De acuerdo con una realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I), y cualquier subgrupo de los mismos tal como (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), en las que, n es 0;

35 R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, halo, -OR¹⁸, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquiloxi C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z¹; preferiblemente R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C₁₋₆; en las que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, pueden estar sin sustituir o sustituidos con

uno, dos o tres Z^1 ;



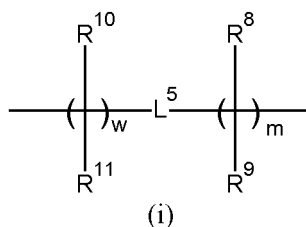
L^1 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, las que * representa donde L^1 está unido a L^2 ; y ** representa donde L^1 está unido al anillo de azetidina; y en las que,

5 A^1 es S;

q es 0;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo y heteroarilo; y en las que dicho arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo, heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres Z^2 ;

10 L^2 es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



en las que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R^3 y el lado derecho del mismo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en las que,

m es un número entero seleccionado de 0, o 1;

15 n se selecciona de 0, o 1;

L^5 es un enlace sencillo, o es $-\text{O}-$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-5} ;

20 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y hidroxilo;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-5} ;

L^3 es $-\text{SO}_2-$;

L^4 es un enlace sencillo o es alquileno C_{1-4} ; preferiblemente L^4 es un enlace sencillo o es alquileno C_{1-2} ;

25 en las que al menos uno de L^3 , L^4 no es un enlace sencillo; y en las que, cuando L^4 es un enlace sencillo, R^4 no es metilo;

cada Z^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C_{1-6} , halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, y amino;

30 cada Z^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^{18}$, halo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , hidroxilo, $-\text{SR}^{19}$, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, y $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$;

cada R^{18} es independientemente alquilo C_{1-6} ;

cada R^{19} es independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;

cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-6} ;

cada R²³ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆.

La presente invención incluye todos los compuestos de estereoisómeros posibles de fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos, e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, éste se puede obtener por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente, o por métodos cromatográficos quirales, ya que cada uno es conocido en la técnica. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida se puede realizar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), incorporado por referencia con respecto a la estereoquímica.

10 Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, como se describe generalmente a continuación. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitativos, de ácidos orgánicos y/o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético y ácido cítrico, así como otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos per se (para los que se hace referencia en la técnica anterior a la que se hace referencia a continuación).

15 Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo ácido, así como un grupo básico, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, y dichos compuestos están dentro del alcance de la invención. Cuando los compuestos de la invención contienen un heteroátomo donador de hidrógeno (por ejemplo, NH), la invención también incluye sales y/o isómeros formados por transferencia de dicho átomo de hidrógeno a un grupo o átomo básico dentro de la molécula.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos, incluyen la adición de ácidos y las sales básicas de los mismos. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatrina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002), incorporado en el presente documento por referencia.

35 Los compuestos de la invención pueden existir un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, al mismo tiempo que muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que está caracterizado por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de polvo de rayos X distinto con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, en general de primer orden ("punto de fusión").

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por uno o más de estos procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido deseado;

(ii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con la base deseada;

50 (iii) eliminando un grupo protector estable a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I), o por la apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido deseado; o

(iv) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

55 Todas estas reacciones se realizan típicamente en solución. La sal puede precipitar a partir de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a no casi ionizada.

Los compuestos de la invención también pueden existir en forma no solvatada y solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando el solvente es agua.

- 5 Un sistema de clasificación de hidratos orgánicos aceptado en la actualidad es aquel que define hidratos de sitios aislados, canal, o coordinados por iones metálicos; véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* de K. R. Morris (Ed. H. G. Britain, Marcel Dekker, 1995), incorporado en el presente documento por referencia. Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde
10 están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por ion de metal, las moléculas de agua se unen al ión de metal.

- Cuando el disolvente o el agua se ligan estrechamente, el complejo tiene una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el solvente o el agua se ligan débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las
15 condiciones de secado. En esos casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría.

- También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que
20 se unen entre sí mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocrystalos se pueden preparar por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes, o por trituración física de los componentes juntos; véase *Chem Commun*, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004), incorporado en el presente documento por referencia. Para una revisión general de complejos multicomponente, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (agosto de 1975),
25 incorporado en el presente documento por referencia.

- Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como
30 agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970), incorporado en el presente documento por referencia.

- 35 Todas las referencias a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de los mismos, y a solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de las sales de aquellos.

- Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se ha definido anteriormente en el presente documento, incluyendo todos sus polimorfos y hábitos cristalinos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define en lo sucesivo
40 en el presente documento y se marcan isotópicamente compuestos de fórmula (I).

- Además, aunque generalmente, con respecto a las sales de los compuestos de la invención, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, debe observarse que la invención en su sentido más amplio también incluye sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden, por ejemplo, usarse en el aislamiento y/o la purificación de los
45 compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activas se pueden usar para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de los isómeros ópticamente activos de los compuestos de fórmula (I) anterior.

- La invención también incluye generalmente todos los profármacos o "pre-fármacos" farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos para los que se hace referencia general a la técnica
50 anterior que se cita a continuación en el presente documento.

- El término "profármaco" como se usa en el presente documento, se refiere a los derivados farmacológicamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de tal forma que el producto de biotransformación in vivo resultante del derivado es el fármaco activo. La referencia a Goodman y Gilman (*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª Ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", pág. 13-15) que describe profármacos
55 en general se incorpora por la presente. Los profármacos de los compuestos de la invención pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en dicho componente de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación de rutina o in vivo, en el componente precursor. Se describen ejemplos típicos de pro-fármacos, por ejemplo, en los documentos WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 y WO 99/33792,

todos incorporados en el presente documento por referencia. Los profármacos se caracterizan por una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en los inhibidores activos in vivo. El término "pre-fármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que se modificará para formar una especie de fármaco, en el que la modificación puede tener lugar dentro o fuera del cuerpo, y antes o después de que el pre-fármaco llegue al área del cuerpo donde está indicada la administración del fármaco.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo contiene un grupo alquénilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede adoptar la forma de tautomería de protones en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Por lo tanto, un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales ya conocidos por los en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alto rendimiento (HPLC).

Los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, pueden prepararse como se describe en la sección experimental a continuación usando métodos y químicas con las que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de la invención se preparan a partir de los intermedios descritos en lo sucesivo en el presente documento que pueden hacerse reaccionar con moléculas reactivas complementarias para formar el compuesto deseado.

La presente invención también incluye un compuesto seleccionado del grupo que comprende:

2,7-Bis((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

2-((4-Fluorofenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2-((4-propoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

2-((4-Clorofenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)etanona;

(4-Clorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona;

(3,4-Difluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona;

(4-Fluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona;

1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-feniletanona;

1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-fenilbutan-1-ona;

4,4,4-Trifluoro-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)butan-1-ona;

1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-fenilpropan-1-ona;

(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopropil)metanona;

3-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona;

2-(3-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona;

1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)propan-1-ona;

- 2-Hidroxi-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(piridin-2-il)propan-1-ona;
 2-(4-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona;
 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(o-tolil)propan-1-ona;
 Croman-4-il(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona;
- 5 (S)-2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilbutan-1-ona;
 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona;
 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona;
 (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanona;
 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona;
- 10 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona;
 (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopentil)metanona;
 2-(3,5-Difluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona;
 2-(3-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona;
 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-tiadiazol;
- 15 3-(4-Clorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
 3-(3,4-Difluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
 3-Ciclopropil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
 3-Butil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(3-(bifluorometil)bencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 20 3-(4-Metoxifenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
 3-(4-Clorofenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
 3-(1-(4-Fluorofenil)ciclopropil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 25 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
 2-((4-Clorofenil)sulfonil)-7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
 7-((4-Etoxifenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
- 30 7-((4-Clorofenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
 2,7-Bis((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
 7-((4-Clorofenil)sulfonil)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;
- 35 6-Cloro-2-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol;
 6-Cloro-2-(7-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol;
 6-Cloro-2-(7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol;

- 6-Cloro-2-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol;
- 3-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- N-(4-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)fenil)acetamida;
- 5 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((2,4-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((3,4-Dimetoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 10 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(m-tolilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((4-Etilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 15 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(o-tolilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((4-(Terc-butil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((2,5-Dimetoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((2,5-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 20 5-(7-((2,6-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((3,4-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((5-Fluoro-2-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 2-Etoxi-5-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)benzonitrilo;
- 25 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((3-Cloro-4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((3,5-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 30 3-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)benzoato de metilo;
- 5-(7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 5-(7-((4-Etoxi-3-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 35 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(piridin-3-ilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;
- 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)-3,5-dimetilisoxazol;

3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-2-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

5-(7-((5-Clorotiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;

3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-3-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((5-metiltiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

5 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

5-(7-((Ciclohexilmetil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol;

4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)morfolina; y un solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

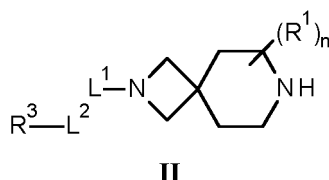
La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, o carboxilo, cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999. Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la presente invención. También será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de la invención en los que uno o más grupos funcionales se han protegido con grupos funcionales adecuados pueden encontrar uso como intermediarios en la producción y/o síntesis de los compuestos de la invención, y como tales formar un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos de fórmula (I), los subgrupos de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar como se describe a continuación.

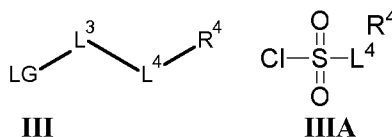
En los esquemas generales descritos a continuación, todos los sustituyentes se definen como en la fórmula general (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), o cualquier subgrupo de los mismos, a menos que se mencione o indique lo contrario.

Los presentes compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procesos descritos a continuación, cuyo proceso comprende:

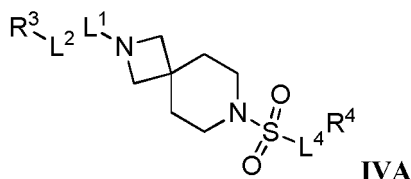
acoplar un compuesto de fórmula II:



con un derivado de fórmula III, por ejemplo, un cloruro de sulfonilo de fórmula (IIIA):



en la que LG es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno); para dar un compuesto de fórmula (I), tal como, por ejemplo, un compuesto de fórmula IVA



o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas

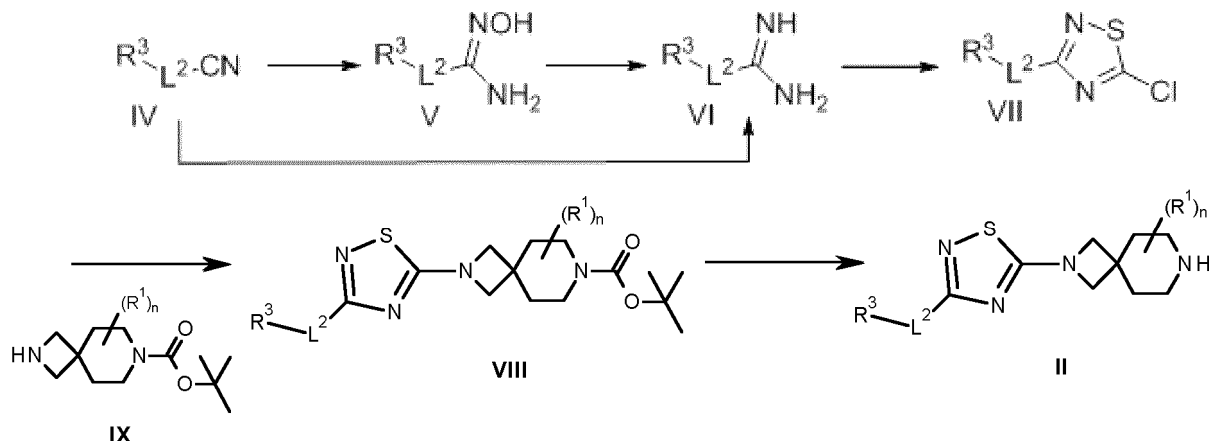
secuenciales o convergentes. En algunas realizaciones, las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales 1 a 6. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado en el presente documento anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

En más detalle, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los métodos dados a continuación, mediante los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por un experto en la técnica. La secuencia de reacción no se limita a la presentada en los esquemas 1 a 7, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, puede alterarse libremente la secuencia de etapas de reacción. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles o bien pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos dados a continuación, mediante métodos que se describen en referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

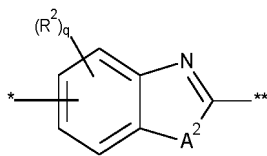
La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula (I), así como mezclas racémicas y no racémicas del mismo.

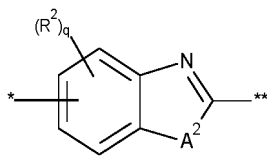
Cuando L^1 es un anillo de tiadiazol, el intermedio de fórmula II puede prepararse de acuerdo con el Esquema General 1:

Esquema general 1



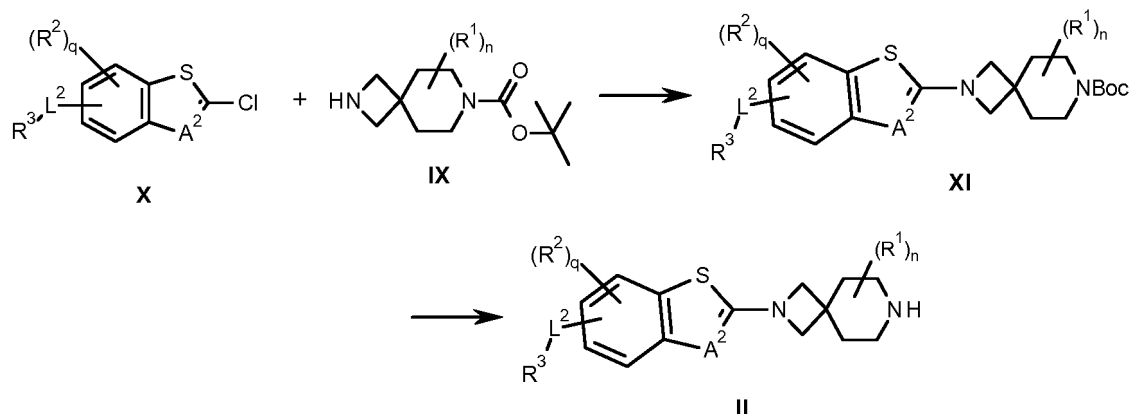
El resto nitrilo de compuestos de fórmula IV (disponibles en el mercado preparados de acuerdo con procedimientos disponibles en la bibliografía) se convierte en el intermediario amidina VI en un procedimiento de una etapa tras la adición de amidas de metilcloroaluminio (MeClAlNH_2). Como alternativa, las amidinas VI se preparan en una secuencia de dos etapas a partir de IV, mediante la adición de hidroxilamina para proporcionar el intermediario V, seguido de hidrogenólisis (por ejemplo usando Pd en presencia de formiato amónico). Después, se preparan los 5-cloro-[1,2,4]-tiadiazoles VII haciendo reaccionar la amidina VI con perclorometil mercaptán. Una sustitución aromática nucleófila de VII con 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado IX proporcionan VIII. La retirada del grupo protector (por ejemplo, con ácido trifluoroacético (TFA)) proporciona derivados de fórmula II en la que L^1 es un anillo de tiadiazol.



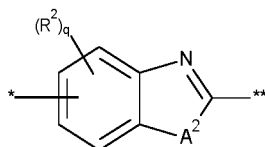
Cuando L^1 es un grupo de fórmula , el intermedio de fórmula II puede prepararse de acuerdo con el Esquema General 2:

, el intermedio de fórmula II puede prepararse de

Esquema general 2

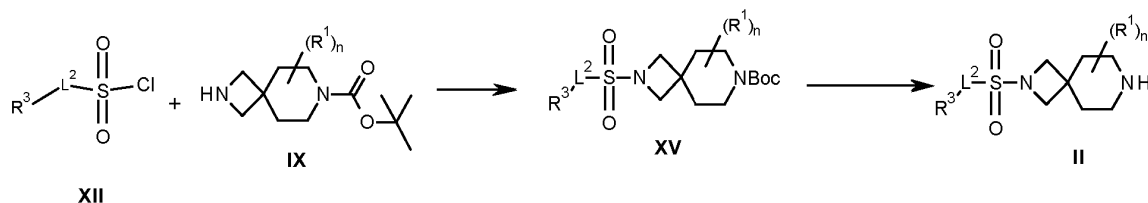


- 5 El derivado de amina disponible en el mercado **IX** se acopla a un derivado de 2-cloro-benzotiazol sustituido **X** tras el calentamiento a alta temperatura para dar el intermedio **XI**. Después de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, con ácido trifluoroacético (TFA)), se obtiene el intermedio benzotiazol **II** en el que L^1 un grupo de fórmula



Cuando L^1 es un grupo SO_2 , los intermedios de fórmula **II** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 3:

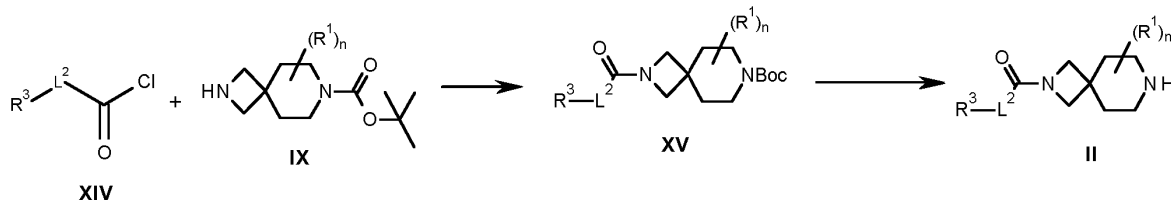
Esquema general 3



- 10 Los cloruros de sulfonilo **XII**, disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con métodos descritos en la bibliografía, se acoplan con el 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado **IX** para dar el intermedio **XIII**. Después de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, con ácido trifluoroacético (TFA)), se obtiene el intermedio de sulfonamida **II** en el que L^1 es un grupo SO_2 .

Cuando L^1 es un grupo CO, los intermedios de fórmula **II** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 4.

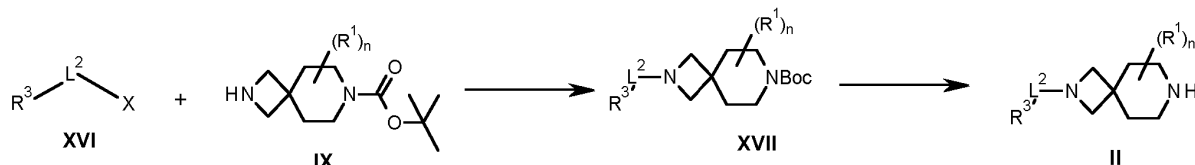
- 15 Esquema general 4



- 20 El cloruro de acilo **XIV** (disponible en el mercado o preparado siguiendo los métodos descritos en la bibliografía) se acopla con el 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado **IX** para dar el intermedio **XV**. Después de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, con ácido trifluoroacético (TFA)), se obtiene el intermedio de sulfonamida **II** en el que L^1 es un grupo CO.

Cuando L^1 es un enlace sencillo, los intermedios de fórmula **II** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 5.

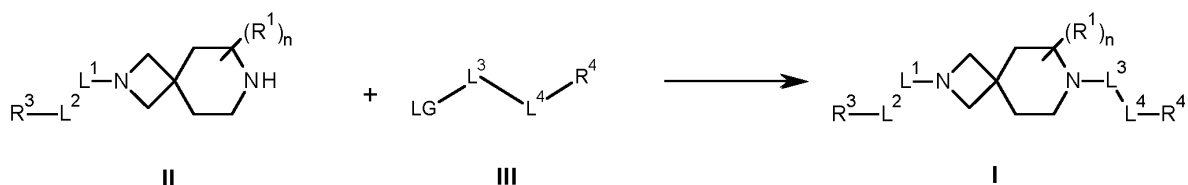
Esquema general 5



El derivado de halógeno **XVI**, disponible en el mercado o preparado de acuerdo con procedimientos disponibles en la bibliografía, se acopla con el 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado **IX** para dar el intermedio **XVII**. Después de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, con ácido trifluoroacético (TFA)), se obtiene el intermedio de sulfonamida **II** en el que L^1 es un enlace sencillo.

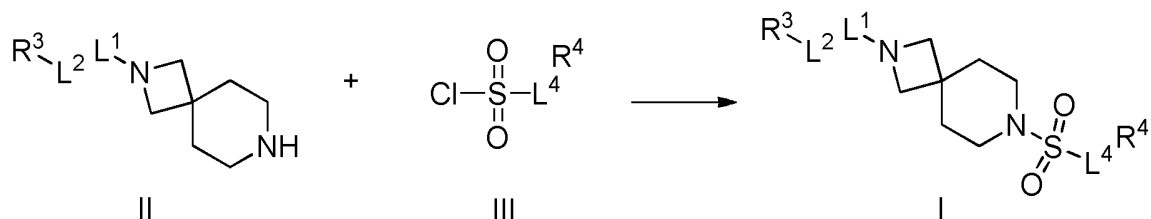
Los compuestos finales de fórmula (I) se obtienen mediante el acoplamiento de **II** con intermedio de fórmula **III** tal como un cloruro de aril sulfonilo (esquema 7), disponible en el mercado o preparado siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía de acuerdo con el Esquema general 6.

Esquema general 6



en el que LG es un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno).

Esquema general 7



La presente invención incluye compuestos de acuerdo con la invención, así como los compuestos obtenidos por los métodos de la invención. La presente invención también incluye una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención. La presente invención también incluye una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo, excipiente o diluyente aceptable para fines farmacéuticos.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo del mismo, en (la preparación de una composición para) la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos y/o enfermedades neurodegenerativas, y/o trastornos por plegamiento erróneo de proteínas.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para la prevención y/o para el tratamiento de trastornos metabólicos y/o enfermedades neurodegenerativas, y/o trastornos por plegamiento erróneo de proteínas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho al menos un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo del mismo, en (la preparación de una composición para) la prevención y/o tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o trastornos por plegamiento erróneo de proteínas, preferiblemente trastornos neurodegenerativos y/o trastornos por plegamiento erróneo de proteínas relacionados con la amiloidosis; más preferiblemente trastornos neurodegenerativos y/o trastornos por plegamiento erróneo de proteínas relacionados con sinucleinopatías que comprenden enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia multisistémica, enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal (FTLD), atrofia multisistémica, fibrosis quística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob; aún más preferiblemente para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Parkinson y/o enfermedad de Alzheimer.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo del mismo, en (la preparación de una composición para) la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos, preferiblemente trastornos metabólicos relacionados con amiloidosis, aún más preferiblemente trastornos metabólicos tales como diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hipoglucemia, deficiencia de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, hiperinsulinismo, producción alterada de insulina, sensibilidad alterada a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, obesidad, lipodosis, lipodosis cardíaca, dislipidemia, hígado graso, lipodistrofia, enfermedades cardiovasculares, hipertensión; aún más preferiblemente diabetes mellitus tal como diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, más preferiblemente diabetes mellitus tipo 2.

- 10 El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero. El sujeto será preferiblemente un ser humano, pero también puede ser ganado doméstico, animales de laboratorio o de compañía.

- En algunas realizaciones, al menos un compuesto de fórmula (I) se usa (para la preparación de un medicamento) para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia multisistémica, enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal (FTLD), atrofia multisistémica, fibrosis quística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hipoglucemia, deficiencia de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, hiperinsulinismo, producción alterada de insulina, sensibilidad alterada a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, obesidad, lipodosis, lipodosis cardíaca, dislipidemia, hígado graso, lipodistrofia, enfermedades cardiovasculares e hipertensión y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas.

Como se en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o médico.

- 25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, dé como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

- 30 Para su uso en terapia, se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como estereoisómeros, tautómeros, compuestos racémicos, sales, hidratos o solvatos de los mismos como el producto químico en bruto. Además, el principio activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

- Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades eficaces de compuestos de fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, racémicos, sales, hidratos o solvatos de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, racémicos, sales, hidratos o solvatos de los mismos, son como se describen en el presente documento.

- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar como el único principio activo o juntos, es decir, en una combinación fija o libre, con otros agentes terapéuticos usados en la práctica clínica para el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente.

- Los compuestos de acuerdo con la invención y el otro agente o agentes activos farmacéuticos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de acuerdo con la invención y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos y las programaciones de administración relativas, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato o solvato del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser junto mediante administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas, incluyendo cada una uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación se puede administrar por separado en una forma secuencial en la que un agente de tratamiento se administra primero y el otro después, o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo.

- Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden usarse como un ácido o base libre, y/o en la forma de una sal de adición de ácidos y/o adición de bases farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, obtenida con un ácido o base orgánica o inorgánica no tóxicos), en forma de un hidrato, solvato y/o complejo, y/o en la forma de un profármaco o pre-fármaco, tal como un éster. Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "solvato" incluye cualquier combinación que puede formarse por un compuesto de esta invención con un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o disolvente orgánico, tal como, pero sin limitación, alcoholes, cetonas, ésteres y similares. Dichas sales, hidratos, solvatos, etc. y la preparación de los mismos serán

evidentes para el experto; se hace referencia, por ejemplo, a las sales, hidratos, solvatos, etc. descritos en los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, es decir, en forma de solubles en agua, en aceite o dispersables, incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicas. Los ejemplos de tales sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo; y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sulfato y etanolato de sal sulfato.

En general, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden formular como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo, diluyente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Por medio de ejemplos no limitantes, tal formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluyendo ocular), para administración por inhalación, por un parche cutáneo, por un implante, por un supositorio, etc. Dichas formas de administración adecuadas - que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración -, así como los métodos y vehículos, los diluyentes y excipientes para su uso en la preparación de los mismos serán evidentes para el experto; se hace referencia de nuevo, por ejemplo, al documento US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733, así como a los manuales estándar, tal como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos, pero ejemplo no limitantes de dichas preparaciones, incluyen comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos estériles empaquetados (que usualmente se reconstituyen antes del uso) para administración en bolo y/o para administración continua, que pueden formularse con vehículos, excipientes y diluyentes que son adecuados per se para dichas formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias farmacéuticamente activas (que pueden o no conducir a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, disgregantes, agentes de carga, cargas, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del compuesto o compuestos activos contenidos de las mismas, por ejemplo, usando liposomas o matrices poliméricas hidrófilas basadas en geles naturales o polímeros sintéticos. Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso emplear α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados. Además, los codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos. En la preparación de composiciones acuosas, la adición de sales de los compuestos de la invención puede ser más adecuada debido a su mayor solubilidad en agua.

Las ciclodextrinas apropiadas son α , β o γ -ciclodextrinas (CD) o éteres y éteres mixtos de los mismos en los que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo, particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo, β -CD metilado aleatoriamente; hidroxialquilo, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo, particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquilcarbonilo, particularmente acetilo; alcoxicarbonilalquilo o carboxialcoxialquilo, particularmente carboximatoxipropilo o carboxietoxipropilo; alquilcarboniloxialquilo, particularmente 2-acetiloxipropilo. Son especialmente dignos de mención como complejantes y/o solubilizantes β -CD, β CD metilado al azar, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxipropil- γ -CD y (2-carboximatoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD). El término éter mixto representa derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo. Una forma interesante de formular los compuestos junto con una ciclodextrina o un derivado de la misma se ha descrito en el documento

EP-A-721.331. Aunque las formulaciones descritas en el mismo son con ingredientes activos antifúngicos, son igualmente interesantes para formular los compuestos. Dichas formulaciones también pueden hacerse más apetecibles añadiendo edulcorantes y/o aromas farmacéuticamente aceptables. En particular, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención con una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable. La presente invención también incluye complejos de ciclodextrinas que consisten en un compuesto de acuerdo con la invención y una ciclodextrina.

Se hace referencia particular a las composiciones, formulaciones (y vehículos, excipientes, diluyentes, etc. para uso en el mismo), vías de administración, etc., que se conocen per se tal como los descritos en los documentos US-A-4.997.834 y EP-A-0 370 498.

Más en particular, las composiciones se pueden formular en una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de partículas que consisten en una dispersión sólida de los compuestos de la invención y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables.

El término "una dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en el que un componente se dispersa más o menos uniformemente a través del otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo o consiste en una fase tal como se define en termodinámica, tal dispersión sólida se denomina "solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes en los mismos suelen estar fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se les administra. La expresión "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones son no química ni físicamente uniformes o comprenden más de una fase.

El polímero soluble en agua es convenientemente un polímero que tiene una viscosidad aparente de 1 a 100 mPa.s cuando se disuelve en una solución acuosa al 2 % en una solución a 20 °C. Los polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropilmetilcelulosas o HPMC. Las HPMC que tiene un grado de sustitución metoxi de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 y una sustitución molar de hidroxipropilo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0 son generalmente solubles en agua. El grado de sustitución metoxi se refiere al número promedio de grupos de éter metílico presentes por unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar de hidroxipropilo se refiere al número promedio de moles de óxido de propileno que han reaccionado con cada unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa.

También puede ser conveniente formular los compuestos en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de los mismos en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de 1000 nm. Los modificadores de superficie adecuados se pueden seleccionar preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Otra forma interesante de formular los compuestos de acuerdo con la invención implica una composición farmacéutica por la cual los compuestos se incorporan en polímeros hidrófilos y aplicando esta mezcla como una película de revestimiento sobre muchas perlas pequeñas, produciendo así una composición con buena biodisponibilidad que se puede fabricar convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéutica para administración oral. Dichas perlas comprenden (a) un núcleo central, redondeado o esférico, (b) una película de revestimiento de un polímero hidrófilo y un agente antirretroviral, y (c) una capa de polímero de revestimiento de sellado. Los materiales adecuados para su uso como núcleos en los gránulos son múltiples, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza apropiadas. Los ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos, y derivados de los mismos.

Las preparaciones se pueden preparar de una manera conocida per se, que usualmente implica mezclar el al menos un compuesto de acuerdo con la invención con el uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, en combinación con otros compuestos activos farmacéuticos, cuando sea necesario en condiciones asépticas. Se hace referencia de nuevo a los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733, y la técnica anterior adicional mencionada anteriormente, así como a los manuales estándar, tal como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden estar adecuadamente empaquetadas, por ejemplo en una caja, blíster, vial, frasco, sobrecito, ampolla o en cualquier otro soporte o recipiente de dosis única o multidosis adecuado (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más prospectos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso. En general, dichas dosificaciones unitarias contendrán entre 1 y 1000 mg, y habitualmente entre 5 y 500 mg, del al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosificación unitaria.

Los compuestos pueden administrarse por una diversidad de rutas incluyendo las rutas oral, ocular, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica usada y la afección a tratar o prevenir, y prefiriéndose usualmente la administración oral e intravenosa. El al menos un compuesto de la invención generalmente se administrará en una "cantidad eficaz", lo que significa cualquier cantidad de un compuesto de la fórmula (I) anterior que, tras la administración adecuada, es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto al que se administra. Normalmente, dependiendo de la afección a prevenir o tratar y la vía de administración, dicha cantidad efectiva generalmente estará entre 0,01 a 1000 mg por kilogramo, más a menudo entre 0,1 y 500 mg, tal como entre 1 y 250 mg, por ejemplo aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg, por kilogramo de peso corporal al día del paciente por día, que se puede administrar como una única dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de manera continua, por ejemplo, usando una infusión por goteo. La cantidad a administrar, la vía de administración y el régimen de tratamiento posterior pueden determinarse por el médico tratante, dependiendo de factores tales como la edad, el sexo y el estado general del paciente y la naturaleza y gravedad de la enfermedad/síntomas a tratar. Se hace referencia de nuevo a los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733, y la técnica anterior adicional mencionada anteriormente, así como a los manuales estándar, tal como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

De acuerdo con el método de la presente invención, dicha composición farmacéutica puede administrarse por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o únicas. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención incluye todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

Para una forma de administración oral, las composiciones de la presente invención se pueden mezclar con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes inertes, y se llevan por los métodos habituales a las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de vehículo inertes adecuados son goma arábiga, magnesio, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. En este caso, la preparación se realiza tanto en forma de gránulos secos como húmedos. Los excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los disolventes adecuados para soluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, soluciones de azúcar o mezclas de los mismos. Los polietilenglicoles y polipropilenglicoles son también útiles como auxiliares adicionales para otras formas de administración. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

Cuando se administran mediante aerosol nasal o inhalación, estas composiciones se pueden preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en una solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en forma de aerosoles o pulverizadores son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención o sus sales fisiológicamente tolerables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si es necesario, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, así como un propulsor.

Para la administración subcutánea o intravenosa, el compuesto de acuerdo con la invención, si se desea con las sustancias habituales, por lo tanto, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros auxiliares, se llevan a solución, suspensión o emulsión. Los compuestos de la invención también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se usan, por ejemplo, para la producción de preparaciones de inyección o infusión. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, además de soluciones de azúcar tales como soluciones de glucosa o manitol, o como alternativa, mezclas de los diversos disolventes mencionados. Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, fijos, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Cuando se administran por vía rectal en forma de supositorios, estas formulaciones se pueden preparar mezclando los compuestos de acuerdo con la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el medicamento.

Las composiciones son valiosas en el campo veterinario, que a los fines del presente documento, no solo incluye la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en animales, sino también para animales económicamente importantes tales como ganado, cerdos, ovejas, pollos, peces, etc., potenciando el crecimiento y/o el peso del animal y/o la cantidad y/o la calidad de la carne u otros productos obtenidos del animal. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición (farmacéutica) para uso veterinario que contiene al menos un

compuesto de la invención y al menos un vehículo adecuado (es decir, un vehículo adecuado para uso veterinario). La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la preparación de dicha composición.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar la presente invención y de ninguna manera deben interpretarse para limitar el alcance de la presente invención.

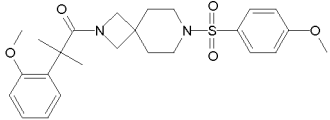
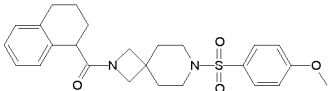
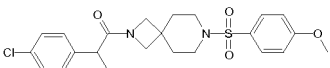
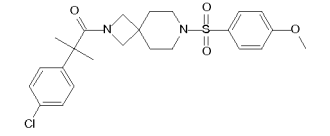
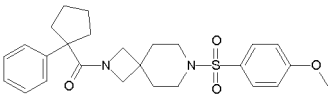
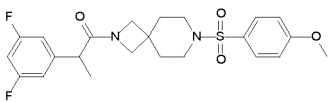
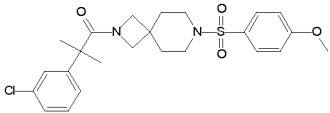
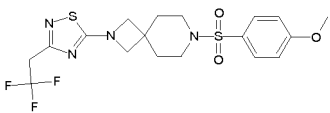
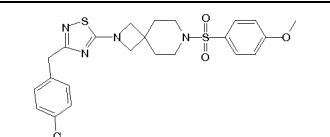
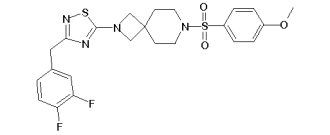
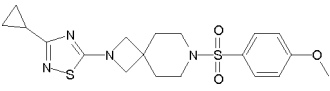
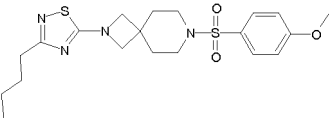
5 Ejemplos

La síntesis de los compuestos de la tabla 1 se describe en esta parte experimental.

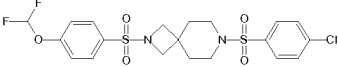
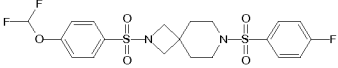
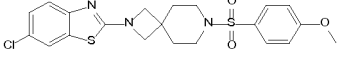
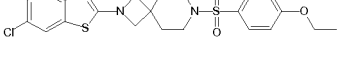
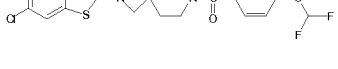
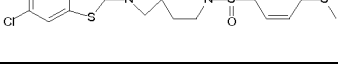
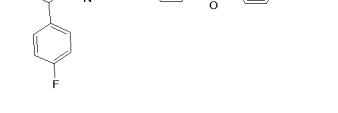
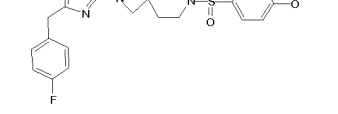
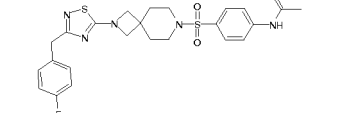
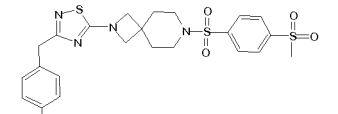
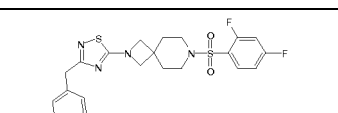
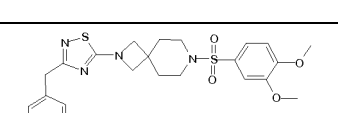
Tabla 1:

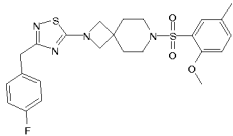
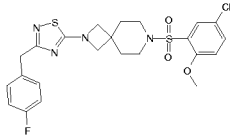
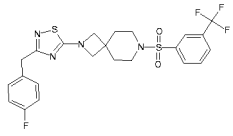
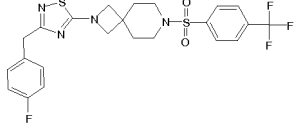
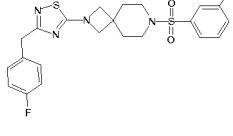
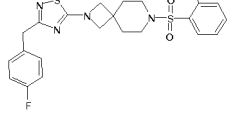
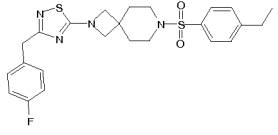
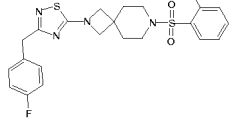
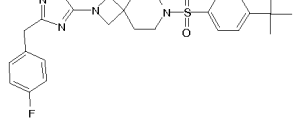
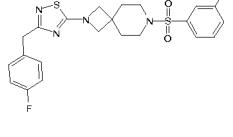
COMPUESTO	ESTRUCTURA	NOMBRE	EJEMPLO
Comp. 001		2,7-Bis((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	1
Comp. 002		2-((4-Fluorofenil)sulfonyl)-7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	2
Comp. 003		2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	3
Comp. 004		7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2-((4-propoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	4
Comp. 005		2-((4-Clorofenil)sulfonyl)-7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	5
Comp. 006		2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)etanona	6
Comp. 007		(4-Clorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona	7
Comp. 008		(3,4-Difluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona	8
Comp. 009		(4-Fluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona	9
Comp. 010		1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-feniletanona	10
Comp. 011		1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-fenilbutan-1-ona	11

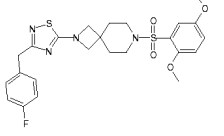
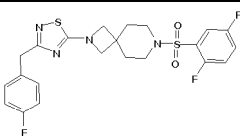
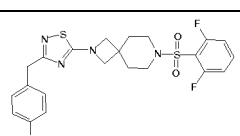
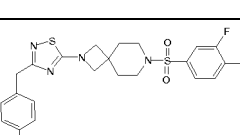
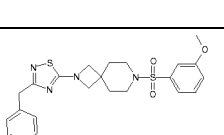
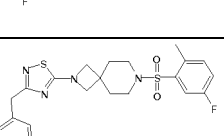
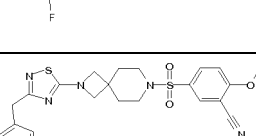
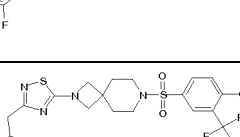
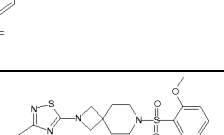
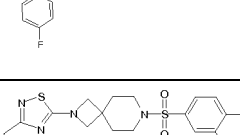
Comp. 012		4,4,4-Trifluoro-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)butan-1-ona	12
Comp. 013		1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-fenilpropan-1-ona	13
Comp. 014		(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopropil)metanona	14
Comp. 015		3-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona	15
Comp. 016		2-(3-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona	16
Comp. 017		1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)propan-1-ona	17
Comp. 018		2-Hidroxi-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(piridin-2-il)propan-1-ona	18
Comp. 019		2-(4-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona	19
Comp. 020		1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(o-tolil)propan-1-ona	20
Comp. 021		Croman-4-il(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona	21
Comp. 022		(S)-2-(4-fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilbutan-1-ona	22
Comp. 023		2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona	23

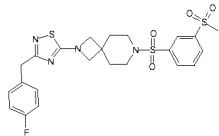
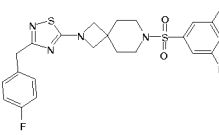
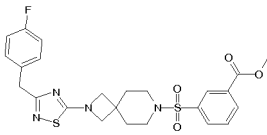
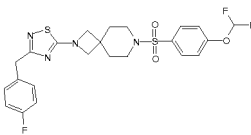
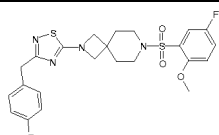
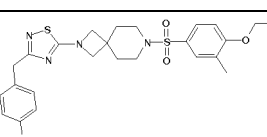
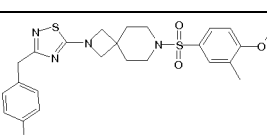
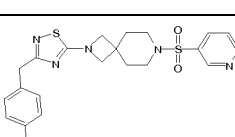
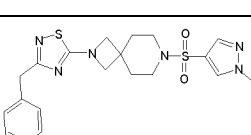
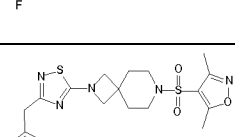
Comp. 024		2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona	24
Comp. 025		(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanona	25
Comp. 026		2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona	26
Comp. 027		2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona	27
Comp. 028		(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopentil)metanona	28
Comp. 029		2-(3,5-Difluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona	29
Comp. 030		2-(3-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona	30
Comp. 031		5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-tiadiazol	31
Comp. 032		3-(4-Clorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	32
Comp. 033		3-(3,4-Difluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	33
Comp. 034		3-Ciclopropil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	34
Comp. 035		3-Butil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	35

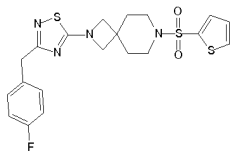
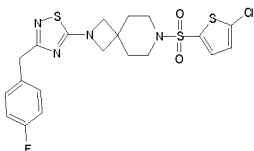
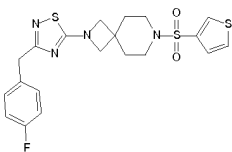
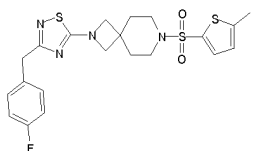
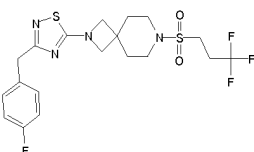
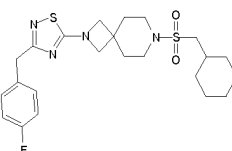
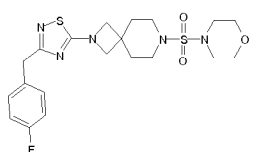
Comp. 036		5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-tiadiazol	36
Comp. 037		3-(4-Metoxifenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	37
Comp. 038		5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol	38
Comp. 039		3-(4-Clorofenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	39
Comp. 040		3-(1-(4-Fluorofenil)ciclopropil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	40
Comp. 041		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	41
Comp. 042		7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2-((4-etoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	42
Comp. 043		2-((4-Clorofenil)sulfonyl)-7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	43
Comp. 044		7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	44
Comp. 045		7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	45
Comp. 046		7-((4-Etoxifenil)sulfonyl)-2-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	46
Comp. 047		7-((4-Clorofenil)sulfonyl)-2-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	47
Comp. 048		2,7-Bis((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	48
Comp. 049		2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-7-((4-etoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	49

Comp. 050		7-((4-Clorofenil)sulfonyl)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	50
Comp. 051		2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-7-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano	51
Comp. 052		6-Cloro-2-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol	52
Comp. 053		6-Cloro-2-(7-((4-etoixifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol	53
Comp. 054		6-Cloro-2-(7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol	54
Comp. 055		6-Cloro-2-(7-((4-(metiltiofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol	55
Comp. 056		3-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	56
Comp. 057		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	57
Comp. 058		N-(4-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)fenil)acetamida	58
Comp. 059		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	59
Comp. 060		5-(7-((2,4-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	60
Comp. 061		5-(7-((3,4-Dimetoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	61

Comp. 062		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	62
Comp. 063		5-(7-((5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	63
Comp. 064		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	64
Comp. 065		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	65
Comp. 066		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(m-tolilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	66
Comp. 067		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	67
Comp. 068		5-(7-((4-Etilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	68
Comp. 069		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(o-tolilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	69
Comp. 070		5-(7-((4-Terc-butil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	70
Comp. 071		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	71

Comp. 072		5-(7-((2,5-Dimetoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	72
Comp. 073		5-(7-((2,5-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	73
Comp. 074		5-(7-((2,6-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	74
Comp. 075		5-(7-((3,4-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	75
Comp. 076		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol	76
Comp. 077		5-(7-((5-Fluoro-2-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	77
Comp. 078		2-Etoxi-5-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-yl)sulfonyl)benzonitrilo	78
Comp. 079		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoksi-3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol	79
Comp. 080		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol	80
Comp. 081		5-(7-((3-Cloro-4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	81

Comp. 082		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	82
Comp. 083		5-(7-((3,5-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	83
Comp. 084		3-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)benzoato de metilo	84
Comp. 085		5-(7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	85
Comp. 086		5-(7-((5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	86
Comp. 087		5-(7-((4-Etoxi-3-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	87
Comp. 088		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	88
Comp. 089		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(piridin-3-ilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	89
Comp. 090		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	90
Comp. 091		4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)-3,5-dimetilisoxazol	91

Comp. 092		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-2-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	92
Comp. 093		5-(7-((5-Clorotiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	93
Comp. 094		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-3-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	94
Comp. 095		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((5-metiltiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	95
Comp. 096		3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol	96
Comp. 097		5-(7-((Ciclohexilmetil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol	97
Comp. 098		4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)morfolina	98

Abreviaturas:

BOP = Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio;

CH₂Cl₂ = diclorometano;

5 DMAP = dimetilaminopiridina;

DMF = dimetilformamida;

DIPEA = N,N-Diisopropiletilamina;

EDC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

AE/H = Acetato de etilo/Heptano;

10 equiv. = equivalentes;

EtOH = etanol;

EtOAc = acetato de etilo;

Et₃N = trietilamina;

h = hora;

5 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento;

HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio;

HOBt = 1-hidroxi-benzotriazol hidrato;

iPr₂NEt = Etil-diisopropil-amina;

min = minutos;

10 MeOH = metanol;

o/n = durante una noche;

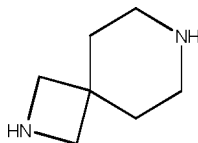
TA = temperatura ambiente;

THF = tetrahidrofurano;

TFA = ácido trifluoroacético.

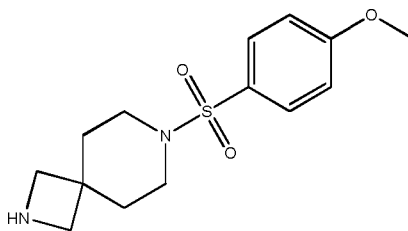
15 **Proceso para la preparación de intermedios**

Intermedio 1 - 2,7-Diazaespiro[3.5]nonano



20 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinaron 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 442 µmol) y ácido trifluoroacético (353 mg, 238 µl, 3,09 mmol) con CH₂Cl₂ (1 ml) para dar una solución incolora que se agitó durante 3 h a TA. Después, la mezcla se evaporó a sequedad para dar cuantitativamente el producto del título en forma de una sal TFA.

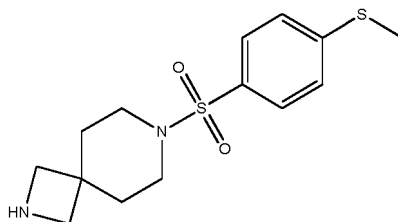
Intermedio 2 - 7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano



25 En un matraz con forma de pera de 50 ml, se agitaron 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 3.09 mmol), cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonyl (639 mg, 3.09 mmol) y DIPEA (600 mg, 794 µl, 4.64 mmol) en CH₂Cl₂ (20,6 ml) durante 90 min. La mezcla de reacción se vertió en CH₂Cl₂ y se extrajo con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 30 % en heptano) para dar 950 mg (77 %) de 7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo. ES-MS m/e: 397,3, 341,3 (M+H⁺).

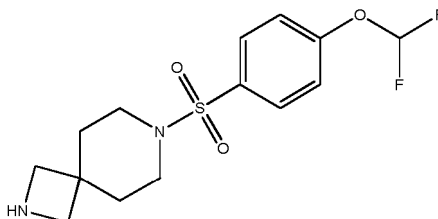
30 Este compuesto (950 mg, 2,4 mmol) se combinó con CH₂Cl₂ (4,36 ml) y TFA (2,73 g, 1,83 ml, 24,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. Se añadió éter dietílico y se evaporó para dar un sólido de color blanco. El medio de reacción se diluyó con más CH₂Cl₂, se extrajo con una sol. ac. de NaOH 1 M, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad para dar cuantitativamente el compuesto del título. ES-MS m/e: 297,4 (M+H⁺).

35

Intermedio 3 - 7-((4-(Metiltio)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

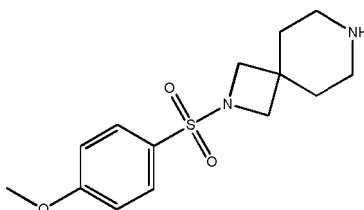
5 En un matraz con forma de pera de 25 ml, se combinaron 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 884 μ mol), cloruro de 4-(metiltio)benceno-1-sulfonyl (256 mg, 1,15 mmol) y DIPEA (171 mg, 227 μ l, 1,33 mmol) con CH_2Cl_2 (5,89 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en CH_2Cl_2 y se extrajo con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 30 % en heptano) para dar 281 mg (73 %) de 7-(4-(metiltio)fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato. ES-MS m/e: 413,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Todo este compuesto se disolvió en CH_2Cl_2 (1,29 ml) y se añadió TFA (777 mg, 522 μ l, 6,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. Se añadió éter dietílico y se evaporó para dar cuantitativamente el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ES-MS m/e: 313,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermedio 4 - 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

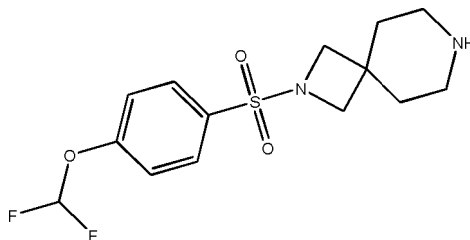
15

Se preparó 7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano siguiendo el mismo procedimiento que para el Intermedio 3, partiendo de cloruro de 4-(difluorometoxi)benceno-1-sulfonyl. ES-MS m/e: 333,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

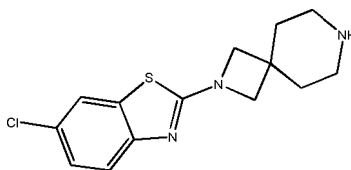
Intermedio 5 - 2-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

20 En un matraz con forma de pera de 150 ml, se combinaron 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 6,63 mmol) y DIPEA (1,71 g, 2,32 ml, 13,3 mmol) con CH_2Cl_2 (44,2 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Se añadió cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonyl (1,64 g, 7,95 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de CH_2Cl_2 y se extrajo con agua (1 x 75 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 120 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) para dar 942 mg (rendimiento del 36 %) de 2-(4-metoxifenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo. ES-MS m/e: 397,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25
30 Todo este compuesto y TFA (1.9 g, 1.28 ml, 16.6 mmol) se combinaron con CH_2Cl_2 para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. Se añadió éter dietílico y se evaporó, para dar cuantitativamente el compuesto del título en forma de una sal bis TFA. ES-MS m/e: 297,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

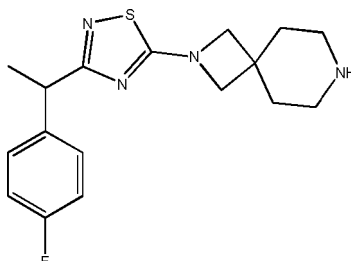
Intermedio 6 - 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Se preparó 2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano con un rendimiento del 85 % siguiendo el mismo procedimiento que para el Intermedio 5, partiendo de cloruro de 4-(difluorometoxi)benceno-1-sulfonyl. ES-MS m/e: 333,2 (M+H⁺).

Intermedio 7 - 6-Cloro-2-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol

En un reactor cerrado herméticamente de 10 ml se introdujeron 2,6-diclorobenzo[d]tiazol (0.2 g, 980 μmol), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (222 mg, 980 μmol) y DIPEA (190 mg, 257 μl, 1,47 mmol) con DMF (4,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, factor 50, EtOAc/Heptano = 1/2) para dar 230 mg de 2-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Todo lo anterior se agitó en CH₂Cl₂/TFA (relación 8/2) (5 ml) a TA durante 20 minutos. Los disolventes se evaporaron a alto vacío para dar cuantitativamente el compuesto del título en forma de una sal TFA. ES-MS m/e: 294,2 (M+H⁺).

Intermedio 8 - 3-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

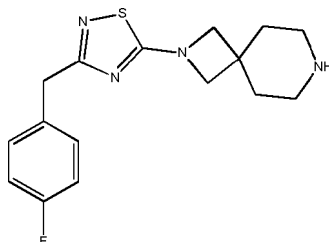
En un matraz con forma de pera de 25 ml, se combinaron 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,33 mmol) y DIPEA (428 mg, 579 μl, 3,31 mmol) con DMF (8,84 ml) para dar una solución incolora. Se añadió 5-cloro-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol (333 mg, 1,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a TA. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de EtOAc y se lavó con agua (1 x 15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 30 g, EtOAc del 30 % al 50 % en heptano). Para dar 432 mg (78 %) de 2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo. ES-MS m/e: 419,2 (M+H⁺).

Todo el compuesto anterior (432 mg, 1,03 mmol) se combinó con DMF (20,6 ml) para dar una solución incolora. Se añadió hidruro sódico (99,1 mg, 2,06 mmol) para dar una suspensión de color rosa, que se volvió de color púrpura, después de color pardo pálido, y después de color amarillo durante el transcurso de 20 min. Después de 20 minutos, se añadió yoduro de metilo (440 mg, 194 μl, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Se añadieron 0,5 equiv. de hidruro sódico y yoduro de metilo y la solución se volvió de una suspensión de color pardo oscuro a color amarillo. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) para dar 2-(3-(1-(4-fluorofenil)etil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Este compuesto y TFA (349 mg, 236 μl, 3,06 mmol) se combinaron con CH₂Cl₂ (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. Se añadió éter dietílico y se evaporó

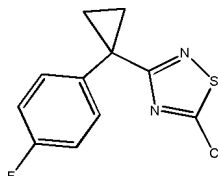
para dar 189 mg (42 %) del compuesto del título en forma de una sal TFA, que quedó como un aceite. ES-MS m/e: 333,2 (M+H⁺).

Intermedio 9 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol



- 5 En un matraz con forma de pera de 250 ml, se combinaron 2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (como se describe en la síntesis del **Intermedio 8**; 3,302 g, 7,89 mmol) y TFA (7,2 g, 4,86 ml, 63,1 mmol) con CH₂Cl₂ (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. Se añadió éter dietílico y se evaporó, se repitió varias veces dando como resultado un sólido de color blanco para dar cuantitativamente el compuesto del título. ES-MS m/e: 319,1 (M+H⁺).

10 **Intermedio 10 - 5-Cloro-3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-tiadiazol**



- En un matraz de fondo redondo de 150 ml, se combinaron 1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrilo (3 g, 18,6 mmol), Na₂CO₃ (3,95 g, 37,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,59 g, 37,2 mmol) con etanol (37 ml) y agua (12,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 150 ml de EtOAc y se lavó con agua (1 x 100 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 3,54 g (98 %) de 1-(4-fluorofenil)-N'-hidroxyciclopropanocarboximidamida.
- 15

- En un reactor cerrado herméticamente de 20 ml, se combinaron 1-(4-fluorofenil)-N'-hidroxyciclopropanocarboximidamida (750 mg, 3,86 mmol) y formiato amónico (1,22 g, 19,3 mmol) con ácido acético (10 ml) para dar una solución incolora. Después, se añadió Pd/C (100 mg, 3,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y se extrajo con EtOAc. Los disolventes se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar acetato de 1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboximidamida cuantitativamente.
- 20

- En un matraz de cuatro bocas de 50 ml, se combinó acetato de 1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboximidamida (900 mg, 3,78 mmol) con CH₂Cl₂ (10 ml) para dar una suspensión de color blanco. La suspensión resultante se enfrió a -10 °C. Se añadió lentamente hipoclorito de triclorometilo (632 mg, 372 µl, 3,4 mmol) seguido de una solución de hidróxido sódico (755 mg, 18,9 mmol) en agua (2,5 ml). La suspensión resultante se agitó a -10 °C durante 30 min, después a 0 °C durante 30 min, después a TA durante 30 min. Las sales se retiraron por filtración sobre decalite. El filtrado restante se extrajo con CH₂Cl₂ (80 ml) y las capas orgánicas se lavaron con agua (40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, factor 50, Heptano al 100 % con respecto a Heptano/EtOAc = 9/1) para dar 300 mg (31 %) del compuesto del título.
- 25
- 30

Procedimiento general A

- Se combinaron el intermedio 2,7-diazaespiro[3.5]nonano (91,4 µmol), DIPEA (47,2 mg, 63,8 µl, 365 µmol) y un cloruro de sulfonilo (110 µmol) con DMF. La mezcla de reacción se agitó hasta su finalización (típicamente pocas horas). La DMF se evaporó y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.
- 35

Procedimiento general B

- Se disolvió el intermedio 2,7-diazaespiro[3.5]nonano (552 µmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y se añadió cloruro (552 µmol) seguido de DIPEA (286 mg, 386 µl, 2,21 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA hasta su finalización. Los volátiles se evaporaron al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.
- 40

Procedimiento general C

Se disolvió un ácido carboxílico (133 μmol , Ec.: I) en DMF (1,33 ml) con DIPEA (Ec: 4). Se añadió HATU (Ec: 1.2) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se añadió el intermedio 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, y la mezcla se agitó hasta su finalización. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Procedimiento general D

En un matraz de tres bocas de 25 ml, se combinaron el intermedio 2,7-diazaespiro[3.5]nonano (329 μmol) y DIPEA (102 mg, 138 μl , 789 μmol) con DMF (2,19 ml) para dar una solución incolora. Se añadió 5-halo-1,2,4-tiadiazol (329 μmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta su finalización. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida o por HPLC preparativa.

Ejemplo 1 - 2,7-Bis((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

El **Intermedio 1** en bruto (442 μmol) se mezcló con cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (192 mg, 928 μmol) y DIPEA (228 mg, 309 μl , 1,77 mmol) en CH_2Cl_2 (2.95 ml) para dar una suspensión incolora. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó 3 veces con NaHCO_3 y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10 g, EtOAc del 25 % al 80 % en heptano) para dar 87 mg (42 %) del compuesto del título. ES-MS m/e: 467,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 2 - 2-((4-Fluorofenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Se preparó 2-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano con un rendimiento del 19 % siguiendo el procedimiento general A, usando el **intermedio 2** y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 455,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 3 - 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Se preparó 2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano con un rendimiento del 26 % siguiendo el procedimiento general A, usando el **intermedio 2** y cloruro de 4-(difluorometoxi)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 503,23 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 4 - 7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2-((4-propoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Se preparó 7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2-((4-propoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano con un rendimiento del 30 % siguiendo el procedimiento general A, usando el **intermedio 2** y cloruro de 4-etoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 481,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 5 - 2-((4-Clorofenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Se preparó 2-((4-Clorofenil)sulfonil)-7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano con un rendimiento del 11 % siguiendo el procedimiento general A, usando el **intermedio 2** y cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 471,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 6 - 2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)etanona

Se preparó 2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)etanona con un rendimiento del 49 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 2** y cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo. ES-MS m/e: 433,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 7 - (4-Clorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona

Se preparó (4-Clorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona con un rendimiento del 10 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 2** y cloruro de 4-clorobenzóilo. ES-MS m/e: 435,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 8 - (3,4-Difluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona

Se preparó (3,4-difluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona con un rendimiento del 29 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 2** y cloruro de 3,4-difluorobenzóilo. ES-MS m/e: 437,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 9 - (4-Fluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona

Se preparó (4-Fluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona con un rendimiento del 20 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 2** y cloruro de 4-fluorobenzóilo. ES-MS m/e: 419,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 10 - 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-feniletanona

Se preparó 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-feniletanona con un rendimiento del 36 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 2** y cloruro de 2-fenilacetilo. ES-MS m/e: 419,4 (M+H⁺).

Ejemplo 11 - 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-fenilbutan-1-ona

- 5 Se preparó 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-fenilbutan-1-ona con un rendimiento del 35 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 2** y cloruro de 2-fenilbutanoílo. ES-MS m/e: 443,3 (M+H⁺).

Ejemplo 12 - 4,4,4-Trifluoro-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)butan-1-ona

- 10 Se preparó 4,4,4-Trifluoro-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)butan-1-ona con un rendimiento del 17 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 4,4,4-trifluorobutanoico y realizando la reacción a 40 °C. ES-MS m/e: 421,1 (M+H⁺).

Ejemplo 13 - 1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-fenilpropan-1-ona

- 15 Se preparó 1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-fenilpropan-1-ona con un rendimiento del 19 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-metil-2-fenilpropanoico y realizando la reacción a 40 °C. ES-MS m/e: 443,4 (M+H⁺).

Ejemplo 14 - (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopropil)metanona

Se preparó (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopropil)metanona con un rendimiento del 13 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico y realizando la reacción a 40 °C. ES-MS m/e: 441,3 (M+H⁺).

Ejemplo 15 - 3-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona

Se preparó 3-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona con un rendimiento del 25 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 3-(4-fluorofenil)propanoico. ES-MS m/e: 447,2 (M+H⁺).

Ejemplo 16 - 2-(3-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona

Se preparó 2-(3-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona con un rendimiento del 47 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoico. ES-MS m/e: 473,2 (M+H⁺).

Ejemplo 17 - 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)propan-1-ona

Se preparó 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)propan-1-ona con un rendimiento del 61 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)propanoico. ES-MS m/e: 473,3 (M+H⁺).

Ejemplo 18 - 2-Hidroxi-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(piridin-2-il)propan-1-ona

- 35 Se preparó 2-Hidroxi-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(piridin-2-il)propan-1-ona con un rendimiento del 27 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y clorhidrato del ácido 2-hidroxi-2-(piridin-2-il)propanoico. ES-MS m/e: 446,4 (M+H⁺).

Ejemplo 19 - 2-(4-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona

- 40 Se preparó 2-(4-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona con un rendimiento del 18 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-(4-metoxifenil)propanoico. ES-MS m/e: 459,4 (M+H⁺).

Ejemplo 20 - 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(o-tolil)propan-1-ona

- 45 Se preparó 1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(o-tolil)propan-1-ona con un rendimiento del 48 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-metil-2-o-tolilpropanoico. ES-MS m/e: 457,5 (M+H⁺).

Ejemplo 21 - Croman-4-il(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona

Se preparó croman-4-il(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona con un rendimiento del 13

% siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido croman-4-carboxílico. ES-MS m/e: 457,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 22 - (S)-2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilbutan-1-ona

- 5 Se preparó (S)-2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilbutan-1-ona con un rendimiento del 15 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoico. ES-MS m/e: 475,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 23 - 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona

- 10 Se preparó 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona con un rendimiento del 34 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-(2-metoxifenil)propanoico. ES-MS m/e: 459,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 24 - 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona

- 15 Se preparó 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona con un rendimiento del 38 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-(2-metoxifenil)-2-metilpropanoico. ES-MS m/e: 473,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 25 - (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanona

- 20 Se preparó (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanona con un rendimiento del 30 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico. ES-MS m/e: 455,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 26 - 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona

- 25 Se preparó 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona con un rendimiento del 31 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-(4-clorofenil)propanoico. ES-MS m/e: 463,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 27 - 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona

Se preparó 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona con un rendimiento del 20 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoico. ES-MS m/e: 477,4 ($M+H^+$).

- 30 **Ejemplo 28 - (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopentil)metanona**

Se preparó (7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopentil)metanona con un rendimiento del 30 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 1-fenilciclopentanocarboxílico. ES-MS m/e: 469,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 29 - 2-(3,5-Difluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona

- 35 Se preparó 2-(3,5-Difluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona con un rendimiento del 38 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-(3,5-difluorofenil)propanoico. ES-MS m/e: 465,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 30 - 2-(3-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona

- 40 Se preparó 2-(3-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona con un rendimiento del 26 % siguiendo el procedimiento general C, usando el **intermedio 2** y ácido 2-(3-clorofenil)-2-metilpropanoico. ES-MS m/e: 477,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 31 - 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-tiadiazol

- 45 En un matraz de fondo redondo de 5 ml, se combinaron 3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-tiadiazol-5-(4H)-ona (60 mg, 326 μ mol), **Intermedio 2** (Ec: 1.0) y DIPEA (168 mg, 228 μ l, 1,3 mmol) con DMF (1,38 ml) para dar una solución incolora. Después de 5 min de agitación a TA, se añadió BOP (159 mg, 358 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat. (1 x 15 ml) y NH_4Cl sat. (1 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, factor 60, EtOAc/Heptano = 1/2) para dar 54 mg (36 %) del compuesto del título. ES-MS m/e: 463,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 32 - 3-(4-Clorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Clorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 44 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 2** y 5-cloro-3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 505,0 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 33 - 3-(3,4-Difluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(3,4-Difluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 35 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 2** y 5-cloro-3-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 507,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 34 - 3-Ciclopropil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

10 Se preparó 3-Ciclopropil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 6 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 2** y 5-cloro-3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 421,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 35 - 3-Butil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

15 Se preparó 3-Butil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 54 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 2** y 3-butil-5-cloro-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 437,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 36 - 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-tiadiazol

20 Se preparó 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 51 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 2** y 5-cloro-3-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 539,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 37 - 3-(4-Metoxifenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

25 Se preparó 3-(4-Metoxifenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 70 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 2** y 5-cloro-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 487,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 38 - 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 71 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 2** y 5-cloro-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 459,3 ($M+H^+$).

30 Ejemplo 39 - 3-(4-Clorofenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Clorofenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 49 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 2** y 5-cloro-3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 491,0 ($M+H^+$).

35 Ejemplo 40 - 3-(1-(4-Fluorofenil)ciclopropil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

En un reactor con tapón de rosca de 5 ml, se combinaron 5-cloro-3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-tiadiazol (30 mg, 112 μ mol), el **Intermedio 2** (134 μ mol) y DIPEA (43.4 mg, 58,6 μ l, 336 μ mol) con DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 15 h. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 20 mg (35 %) del compuesto del título.

40 Ejemplo 41 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 23 % siguiendo el procedimiento general D, usando el **intermedio 3** y 5-cloro-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol. ES-MS m/e: 505,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 42 - 7-(4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-(4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

45 Se preparó 7-(4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-(4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 4** y cloruro de 4-etoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 517,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 43 - 2-((4-Clorofenil)sulfonil)-7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Se preparó 2-((4-Clorofenil)sulfonil)-7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 4** y cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo.

Ejemplo 44 - 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

- 5 Se preparó 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 4** y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo.

Ejemplo 45 - 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

- 10 Se preparó 7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano con un rendimiento del 15 % siguiendo el procedimiento general A, usando el **intermedio 5** y cloruro de 4-(difluorometoxi)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 503,2 (M+H⁺).

Ejemplo 46 - 7-((4-Etoxifenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Se preparó 7-((4-Etoxifenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano con un rendimiento del 16 % siguiendo el procedimiento general A, usando el **intermedio 5** y cloruro de 4-etoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 481,3 (M+H⁺).

- 15 **Ejemplo 47 - 7-((4-Clorofenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano**

Se preparó 7-((4-Clorofenil)sulfonil)-2-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano con un rendimiento del 32 % siguiendo el procedimiento general A, usando el **intermedio 5** y cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 471,2 (M+H⁺).

Ejemplo 48 - 2,7-Bis((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

- 20 Se preparó 2,7-Bis((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 6** y cloruro de 4-(difluorometoxi)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 539,0 (M+H⁺).

Ejemplo 49 - 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

Se preparó 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 6** y cloruro de 4-etoxibenceno-1-sulfonilo.

- 25 **Ejemplo 50 - 7-((4-Clorofenil)sulfonil)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano**

Se preparó 7-((4-Clorofenil)sulfonil)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 6** y cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo.

Ejemplo 51 - 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

- 30 Se preparó 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-7-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 6** y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo.

Ejemplo 52 - 6-Cloro-2-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol

Se preparó 6-Cloro-2-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 7** y cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo.

Ejemplo 53 - 6-Cloro-2-(7-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol

- 35 Se preparó 6-Cloro-2-(7-((4-etoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 7** y cloruro de 4-etoxibenceno-1-sulfonilo.

Ejemplo 54 - 6-Cloro-2-(7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol

Se preparó 6-Cloro-2-(7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 7** y cloruro de 4-(difluorometoxi)benceno-1-sulfonilo.

- 40 **Ejemplo 55 - 6-Cloro-2-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol**

Se preparó 6-Cloro-2-(7-((4-(metiltio)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 7** y cloruro de 4-(metiltio)benceno-1-sulfonilo.

Ejemplo 56 - 3-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un

rendimiento del 38 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 8** y cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 503,2 (M+H⁺).

Ejemplo 57 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 32 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 489,4 (M+H⁺).

Ejemplo 58 - N-(4-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)fenil)acetamida

Se preparó N-(4-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)fenil)acetamida con un rendimiento del 26 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-acetamidobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 516,5 (M+H⁺).

Ejemplo 59 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 18 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-(metilsulfonil)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 537,5 (M+H⁺).

Ejemplo 60 - 5-(7-((2,4-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((2,4-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 12 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 2,4-difluorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 495,5 (M+H⁺).

Ejemplo 61 - 5-(7-((3,4-Dimetoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((3,4-Dimetoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 33 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3,4-dimetoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 519,5 (M+H⁺).

Ejemplo 62 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 35 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 2-metoxi-5-metilbenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 503,4 (M+H⁺).

Ejemplo 63 - 5-(7-((5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 57 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 5-cloro-2-metoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 523,4 (M+H⁺).

Ejemplo 64 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 19 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 527,5 (M+H⁺).

Ejemplo 65 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 60 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 527,4 (M+H⁺).

Ejemplo 66 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(m-tolilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(m-tolilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 4 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3-metilbenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 473,4 (M+H⁺).

Ejemplo 67 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 31 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 477,4 ($M+H^+$).

5 **Ejemplo 68 - 5-(7-((4-Etilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol**

Se preparó 5-(7-((4-Etilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 55 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-etilbenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 487,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 69 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(o-tolilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

- 10 Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(o-tolilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 28 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 2-metilbenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 473,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 70 - 5-(7-((4-(Terc-butil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

- 15 Se preparó 5-(7-((4-(Terc-butil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 17 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-terc-butilbenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 515,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 71 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

- 20 Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-fluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 12 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 477,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 72 - 5-(7-((2,5-Dimetoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((2,5-Dimetoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 44 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 2,5-dimetoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 519,4 ($M+H^+$).

25 **Ejemplo 73 - 5-(7-((2,5-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol**

Se preparó 5-(7-((2,5-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 20 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 2,5-difluorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 495,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 74 - 5-(7-((2,6-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

- 30 Se preparó 5-(7-((2,6-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 35 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 2,6-difluorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 495,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 75 - 5-(7-((3,4-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

- 35 Se preparó 5-(7-((3,4-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 34 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 495,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 76 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

- 40 Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 20 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3-metoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 489,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 77 - 5-(7-((5-Fluoro-2-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

- 45 Se preparó 5-(7-((5-Fluoro-2-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 25 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 5-fluoro-2-metilbenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 491,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 78 - 2-Etoxi-5-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)benzonitrilo

Se preparó 2-Etoxi-5-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)benzonitrilo con un rendimiento del 5 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3-ciano-4-etoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 528,5 (M+H⁺).

Ejemplo 79 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 25 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-metoxi-3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 557,6 (M+H⁺).

Ejemplo 80 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 44 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 2-metoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 489,4 (M+H⁺).

Ejemplo 81 - 5-(7-((3-Cloro-4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((3-Cloro-4-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 16 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3-cloro-4-metoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 523,4 (M+H⁺).

Ejemplo 82 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 28 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3-(metilsulfonil)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 537,5 (M+H⁺).

Ejemplo 83 - 5-(7-((3,5-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((3,5-Difluorofenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 7 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3,5-difluorobenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 495,4 (M+H⁺).

Ejemplo 84 - 3-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)benzoato de metilo

Se preparó 3-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)benzoato de metilo con un rendimiento del 26 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y 3-(clorosulfonil)benzoato de metilo. ES-MS m/e: 517,4 (M+H⁺).

Ejemplo 85 - 5-(7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 38 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-(difluorometoxi)benceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 525,4 (M+H⁺).

Ejemplo 86 - 5-(7-((5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 52 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 507,4 (M+H⁺).

Ejemplo 87 - 5-(7-((4-Etoxi-3-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((4-Etoxi-3-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 31 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-etoxi-3-metilbenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 517,5 (M+H⁺).

Ejemplo 88 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 9 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 4-metoxi-3-metilbenceno-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 503,4 (M+H⁺).

Ejemplo 89 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(piridin-3-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(piridin-3-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 4 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de piridin-3-sulfonilo. ES-MS m/e: 460,4 (M+H⁺).

Ejemplo 90 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 4 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo. ES-MS m/e: 505,4 (M+H⁺).

Ejemplo 91 - 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-3,5-dimetilisoxazol

Se preparó 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-3,5-dimetilisoxazol con un rendimiento del 28 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo. ES-MS m/e: 478,4 (M+H⁺).

Ejemplo 92 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-2-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-2-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 6 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de tiofeno-2-sulfonilo. ES-MS m/e: 465,3 (M+H⁺).

Ejemplo 93 - 5-(7-((5-Clorotiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((5-Clorotiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 23 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo. ES-MS m/e: 500,4 (M+H⁺).

Ejemplo 94 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-3-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-3-ilsulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 27 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de tiofeno-3-sulfonilo. ES-MS m/e: 465,3 (M+H⁺).

Ejemplo 95 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((5-metiltiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((5-metiltiofen-2-il)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 15 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 5-metiltiofeno-2-sulfonilo. ES-MS m/e: 479,4 (M+H⁺).

Ejemplo 96 - 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 3-(4-fluorobencil)-5-(7-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 64 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo. ES-MS m/e: 479,4 (M+H⁺).

Ejemplo 97 - 5-(7-((Ciclohexilmetil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol

Se preparó 5-(7-((Ciclohexilmetil)sulfonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 56 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de ciclohexilmetanosulfonilo. ES-MS m/e: 479,4 (M+H⁺).

Ejemplo 98 - 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)morfolina

Se preparó 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)morfolina con un rendimiento del 58 % siguiendo el procedimiento general B, usando el **intermedio 9** y cloruro de morfolin-4-sulfonilo. ES-MS m/e: 468,4 (M+H⁺).

Ejemplo 99; Uso de una línea celular de insulina de rata expuesta a factores de estrés extracelulares como modelo para el estrés/apoptosis de células beta

La línea celular INS-1E, una línea celular de insulinoma de rata, se ha caracterizado ampliamente. Las células INS-1E responden a la glucosa secretando insulina y, a diferencia de la mayoría de las demás líneas inmortalizadas de células β , lo hacen de manera constante a lo largo del tiempo. Las células son sensibles a la hiperglucemia, a los ácidos grasos libres (FFA), y al estrés inducido por citocinas. El estrés prolongado finalmente conduce a la inducción de vías apoptóticas y, si el estrés no se contrarresta, a la apoptosis. La caspasa-3 y -7 desempeñan un papel principal aguas abajo donde se fusionan varias vías apoptóticas. Como tal, la activación (es decir, la escisión) de estas caspasas forma una lectura primaria relevante para evaluar la actividad protectora de los compuestos contra la apoptosis inducida por estrés.

Para evaluar la eficacia de diferentes compuestos para evitar la inducción de la apoptosis, se desarrolló una selección in vitro en la que las células INS-1E se expusieron a una mezcla de citocinas (IFN- γ , 5 ng/ml; IL-1 β , 20 pg/ml; TNF- α , 0,25 ng/ml). El grado de inducción de apoptosis se evaluó usando un sustrato para caspasa-3 y -7 escindida, es decir, un sustrato de caspasa-3/7 DEVD aminoluciferina proluminescente con una luciferasa termoestable (ensayo Caspase-Glo® 3/7; Promega, cat. G8092).

Procedimiento experimental: El día 0, las células INS-1E se pusieron en placas en una microplaca de 96 pocillos de pared blanca (Greiner, cat. 655098) a 20.000 células por pocillo en 100 μ l de medio completo (RPMI que contenía glucosa 11 mM complementada con FCS al 5 %, 100 IU/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina, HEPES 10 mM, piruvato sódico 1 mM y 2-mercapto-etanol 50 μ M). El día 2, se añadieron a las células 100 μ l de medio que contenía citocinas y compuesto disuelto en DMSO. Se incluyeron pocillos sin citocinas que contenían DMSO y pocillos con citocinas y DMSO para evaluar el grado de activación de la caspasa 3/7 por la mezcla de citocinas. Después de 24 horas de exposición a citocinas y/o compuesto, se añadió el reactivo Caspase-Glo® 3/7 a las células y se determinó la actividad de la caspasa midiendo la luminiscencia.

Para evaluar la eficacia del compuesto, se calculó la "ventana de toxicidad" restando la actividad de caspasa de los pocillos sin factor estresante de la actividad de los pocillos con factor estresante pero sin compuesto. La cantidad de actividad de caspasa en los últimos pocillos se normalizó a 1 y se usó como referencia. Posteriormente, se calculó la actividad de caspasa en los pocillos con factor estresante y las concentraciones variables de compuesto se calcularon con respecto a los pocillos sin compuesto. La representación en gráfica de la actividad de la caspasa frente al log 10 de la concentración del compuesto permitió el cálculo de los valores de CE_{50} para los compuestos que típicamente se encontraban entre 0,0001 y 10 μ M. Los compuestos con una CE_{50} <10 μ M se consideraron activos.

Los valores de CE_{50} de compuestos de la invención sobre el modelo de apoptosis de células beta inducidas por estrés se muestran en la Tabla 2 como " CE_{50} de CYT".

Tabla 2:

COMPUESTO	CE_{50} de CYT (μ M)	COMPUESTO	CE_{50} de CYT (μ M)
Comp. 001	0,201	Comp. 028	0,029
Comp. 003	0,040	Comp. 029	0,057
Comp. 005	0,020	Comp. 030	0,134
Comp. 006	0,178	Comp. 031	0,149
Comp. 010	0,178	Comp. 038	0,317
Comp. 011	0,248	Comp. 039	0,100
Comp. 014	0,034	Comp. 042	0,041
Comp. 015	0,031	Comp. 043	0,086
Comp. 018	0,058	Comp. 044	0,188
Comp. 019	0,054	Comp. 045	0,012
Comp. 020	0,043	Comp. 047	0,014
Comp. 021	0,503	Comp. 048	0,061
Comp. 022	0,108	Comp. 049	0,090

Comp. 023	0,019	Comp. 050	0,103
Comp. 024	0,063	Comp. 051	0,033
Comp. 025	0,616	Comp. 058	0,022
Comp. 026	0,088	Comp. 082	0,034
Comp. 027	0,181	Comp. 092	0,018

Ejemplo 100; Uso de células que expresan α -sinucleína como un modelo para la degeneración neuronal

Construcción de una línea celular que sobreexpresa α -sinucleína

Se construyó un plásmido de expresión de α -sinucleína subclonando el fragmento *NcoI/XhoI* de 212T-SYN (WT) (Griffioen et al., Biochem Biophys Acta (2006) 1762(3):312-318) que contenía el cDNA de α -sinucleína de tipo salvaje humano de manera correspondiente en un vector de expresión estándar de mamífero pcDNA3.1 que da como resultado el plásmido pcDNA3.1-SYNwt. Los plásmidos pcDNA3.1 y pcDNA3.1-SYNwt se transfectaron en células de neuroblastoma humano (BE-M17; ATCC N.º CRL-2267™) usando reactivo de lipofectamina y, posteriormente, se seleccionaron líneas celulares clonales independientes con los plásmidos integrados de manera estable en el genoma mediante la selección de resistencia a antibióticos (Geneticina (G418)), dando como resultado las líneas celulares M17.pcDNA3 y M17_3SYN. La sobreexpresión de α -sinucleína en la línea celular M17_3SYN se confirmó mediante análisis de transferencia Western.

Uso de células que expresan α -sinucleína como un modelo para la degeneración neuronal

Debido a los altos niveles de α -sinucleína, las células M17_3SYN eran sensibles al paraquat, un factor de riesgo bien conocido de la enfermedad de Parkinson y de la degeneración neuronal dependiente de la sinucleína. La citotoxicidad de las células se midió mediante la cuantificación de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). En las células muertas, se filtró LDH fuera de las células en el medio debido a la pérdida de la integridad de la membrana plasmática.

Procedimiento experimental: Tres días antes del experimento, se prepararon pre-cultivos primarios de células M17.pcDNA3 (como posible control) y M17_3SYN, partiendo de un cultivo madre, a una densidad de 20.000-40.000 células/cm² en medio de cultivo (medio de suero reducido Opti-MEM® con rojo de fenol (Invitrogen, Cat. 31985-047) complementado con FCS al 10 %, piruvato sódico 1 mM, 1 x NEAA, 500 µg/ml de G418 y 0,5 x antibiótico/antimicótico (ABAM)). 3 días después, estos pre-cultivos primarios se usaron como punto de partida para preparar pre-cultivos secundarios a una densidad de 50.000-100.000 células/cm². El día del experimento, estos precultivos secundarios se diluyeron a ~0,5-106 células/ml en medio de detección (medio de suero reducido Opti-MEM® sin fenol rojo (Invitrogen, Cat. 11085-021) complementado con FCS al 10 %, piruvato sódico 1 mM, 1 x NEAA, 500 µg/ml de G418 y 0,5 x ABAM) y se dispensaron 60 µl de esta suspensión por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Después de 3 horas de incubación a 37 °C/CO₂ al 5 %, se añadió un volumen igual de medio de detección que contenía una concentración final de Paraquat 6 mM y posteriormente se incubó durante 2 días a 37 °C/CO₂ al 5 %. Después, se determinó la actividad de LDH usando el ensayo de citotoxicidad no radiactiva Promega Cytotox 96 (Promega, Cat. G1780), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La citotoxicidad se definió como la relación de LDH con relación al LDH total en las células y sobrenadante.

Uso del modelo de α -sinucleinopatía de neuroblastoma para compuestos de selección

El ensayo descrito anteriormente usando la línea celular M17_3SYN permitió seleccionar compuestos según su capacidad para disminuir la citotoxicidad en células estimuladas con PQ. Los compuestos de la invención se ensayaron en cuanto a su capacidad para disminuir la toxicidad a diferentes concentraciones, que van desde bajas concentraciones no eficaces a altas concentraciones eficaces. Posteriormente, se utilizó una curva de inhibición dependiente de la dosis para calcular la CE₅₀. Se consideró que un compuesto era activo en este ensayo cuando inhibía la toxicidad en más del 20 % con respecto a las células M17_3SYN no tratadas a una concentración de 10 µM o inferior.

Los valores de CE₅₀ para la inhibición de la toxicidad de los compuestos de la invención usando las células M17_3SYN se muestran en la Tabla 3 como "CE₅₀ de SYN".

Tabla 3:

COMPUESTO	CE ₅₀ de SYN (µM)	COMPUESTO	CE ₅₀ de SYN (µM)
Comp. 001	0,0011	Comp. 052	0,4632
Comp. 002	0,0258	Comp. 054	0,4063
Comp. 005	0,0064	Comp. 055	0,3341
Comp. 011	0,0664	Comp. 057	0,0019
Comp. 013	0,0444	Comp. 058	0,2902
Comp. 014	0,0568	Comp. 061	0,3205
Comp. 015	0,5346	Comp. 062	0,3420
Comp. 016	0,0293	Comp. 064	1,0690
Comp. 018	0,2409	Comp. 066	0,3991
Comp. 019	0,0953	Comp. 068	0,3990
Comp. 020	0,0143	Comp. 069	0,1816
Comp. 022	0,0287	Comp. 071	0,4408
Comp. 023	0,0390	Comp. 072	0,2119
Comp. 024	0,0815	Comp. 073	0,2167
Comp. 025	0,0653	Comp. 074	0,2595
Comp. 026	0,1311	Comp. 076	0,3939
Comp. 027	0,0148	Comp. 077	0,2347
Comp. 028	0,0220	Comp. 080	0,5010
Comp. 029	0,1890	Comp. 082	0,4768
Comp. 030	0,0050	Comp. 083	0,3746
Comp. 031	0,1212	Comp. 084	0,3830
Comp. 032	0,1695	Comp. 085	0,5411
Comp. 033	0,3317	Comp. 086	0,3005
Comp. 035	0,3258	Comp. 090	0,2849
Comp. 036	0,4990	Comp. 092	0,6147
Comp. 041	0,1770	Comp. 095	0,3772
Comp. 045	0,0020	Comp. 097	0,1902
Comp. 046	0,0033	Comp. 098	1,1902

Ejemplo 101 - Evaluación in vivo de compuestos

- 5 Para la evaluación in vivo de la eficacia del compuesto, se usaron ratones BKS.Cg-+Leprdb/Leprdb/OlaHsd macho (ratones db/db-Harlan). El fenotipo db/db es resultado de una mutación en el gen del receptor de la leptina, que conduce a una variante de corte y empalme (Chen, Charlat et al. 1996; Lee, Proenca et al. 1996). El desarrollo de diabetes tipo 2 en ratones db/db se asocia con niveles reducidos de insulina debido a la insuficiencia progresiva de células β después de un período inicial de hipersecreción de insulina. Dado que estos ratones desarrollan diabetes tipo 2 de una manera relacionada con el desarrollo patológico en seres humanos, y el modelo es aceptado como

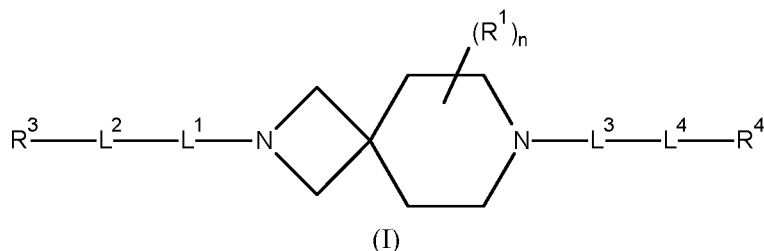
modelo in vivo para la evaluación de nuevos tratamientos antidiabéticos por la Food and Drug Administration (FDA, Estados Unidos), es un modelo altamente relevante para el ensayo de los medicamentos candidatos para determinar su eficacia.

5 Los compuestos se administraron por vía intraperitoneal (IP) u oral (PO) a una dosis de como máximo 50 mg/kg. Los ratones se sometieron a un análisis metabólico semanal o quincenal. Estos ensayos incluyeron, pero sin limitación, la determinación de niveles de glucosa en sangre en ayunas (5 horas) y sin ayuno, niveles de insulina en plasma, niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), prueba de tolerancia a la glucosa y prueba de sensibilidad a la insulina.

10 El tratamiento con el **Comp. 045** a 15 mg/kg PO disminuyó el peso corporal (figura 1A). Los niveles de glucosa en sangre en ayunas fueron significativamente menores en los animales tratados con el **comp. 045** (figura 1B), lo que se reflejó en niveles reducidos del % de HbA1c (figura 1C).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, enantiómero, racémico, o tautómero del mismo,



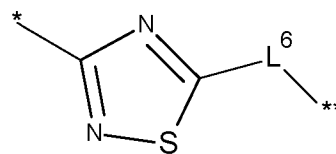
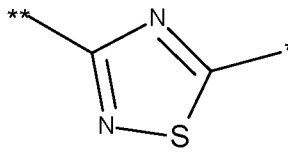
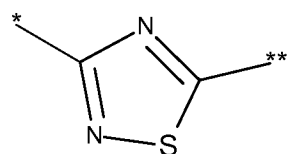
en la que,

5 n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

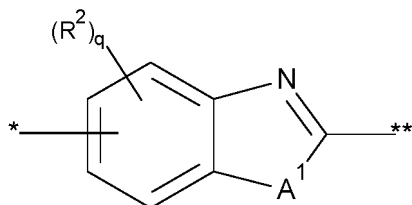
R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; en la que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z¹;

L¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -CO-,



y



15 ; en la que * representa donde L¹ está unidos a L²; y ** representa donde L¹ está unido al anillo de azetidina; y en la que,

A¹ es S u O;

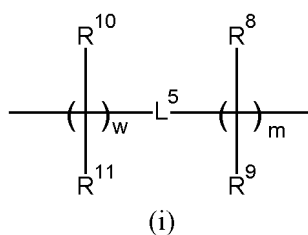
q es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

L⁶ es -CO- o -SO₂-;

20 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, hidroxilo, SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en la que dos R² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho anillo, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, heteroarilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

30 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₂, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, -NR²⁰R²¹, y ciano; y en la que dicho arilo C₆₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo, heteroarilo, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, o aril C₆₋₁₂-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más Z²;

L² es un enlace sencillo o un grupo de fórmula (i);



en la que el lado izquierdo del grupo de fórmula (i) está unido a R³ y el lado derecho del mismo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina; y en la que,

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

5 w es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

L⁵ es un enlace sencillo, o se selecciona del grupo que consiste en -O-, y -NR¹²-;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

10 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

15 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C₁₋₆;

20 L³ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -PO₄- y -PO₃-;

L⁴ es un enlace sencillo o se selecciona del grupo que consiste en -(CR¹⁵R¹⁶)_t-, -O-, y -NR¹⁷-; en la que,

t es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

25 R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, -OR¹⁸, -SR¹⁹, haloalquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;

R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C₁₋₆;

30 en la que al menos uno de L³, L⁴ no es un enlace sencillo; y en la que, cuando L⁴ es un enlace sencillo, R⁴ no es metilo;

cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆;

35 en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o ciano-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

cada R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y ciano-alquilo C₁₋₆;

40

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, o cianoalquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 5 cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 10 cada R²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

- 15 en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

o en la que R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclilo puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 20 cada R²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 25 cada R²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

- 30 y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, y heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

cada R²⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilideno C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilileno C₂₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, arileno C₆₋₁₂-alquileno C₁₋₆*, heterociclileno, heteroarileno, heterocicliileno-alquileno C₁₋₆*, y heteroarileno-alquileno C₁₋₆*; en los que * representa cuando R²⁴ está unido a CO;

- 35 en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilileno C₂₋₆, arileno C₆₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₈, arileno C₆₋₁₂-alquileno C₁₋₆, heterociclileno, heteroarileno, heterocicliileno-alquileno C₁₋₆, o heteroarileno-alquileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 40 cada Z¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en la que dos Z¹ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 45 cada Z² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo-alquilo C₁₋₆, -OR¹⁸, halo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -SR¹⁹, ciano, amino, -NR²⁰R²¹, -CO₂R²², -C(O)NR²⁰R²¹, -C(O)R²², -S(O)R²², -S(O)₂R²², -SO₂NR²⁰R²¹, nitro, -NR²³C(O)R²², -R²⁴-C(O)NR²⁰R²¹, -NR²³S(O)₂R²², y -NR²³C(O)NR²⁰R²¹; en la que dos Z² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros; y en la que al menos un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar al menos un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

con la condición de que dicho compuesto no sea

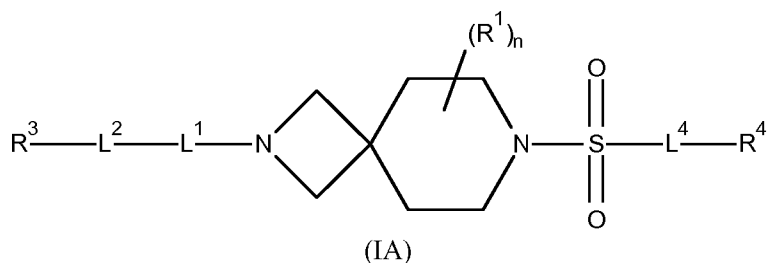
N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
 N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
 N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
 (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonyl]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona,

- 5 N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
 N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,
 N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

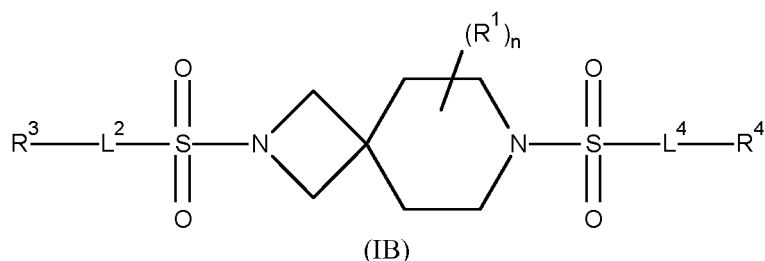
o un solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (IA)



en la que, L¹, L², L⁴, n, R¹, R³, y R⁴ tienen el mismo significado que el definido en la reivindicación 1.

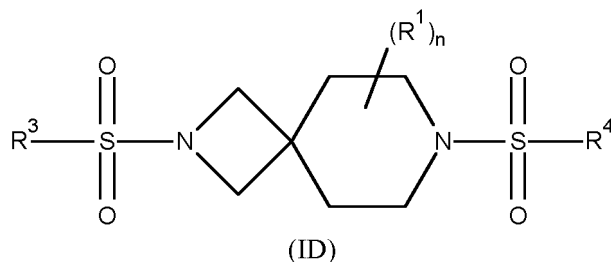
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que L¹ es -SO₂-.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la fórmula estructural (IB)



15

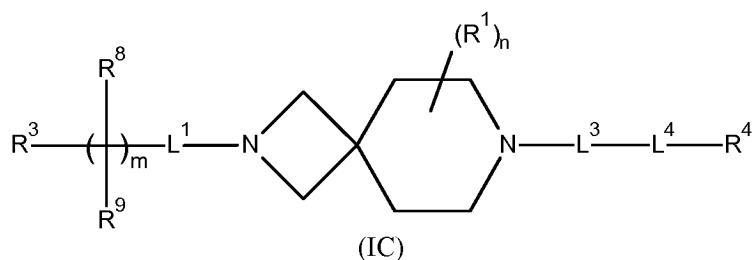
en la que, L², L⁴, n, R¹, R³, y R⁴ tienen el mismo significado que el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene la fórmula estructural (ID)



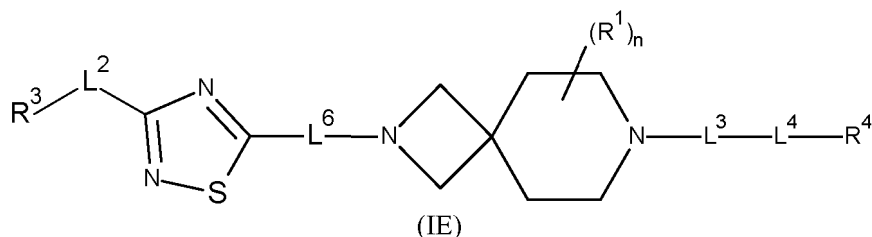
- 20 en la que, n, R¹, R³, y R⁴ tienen el mismo significado que el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (IC)



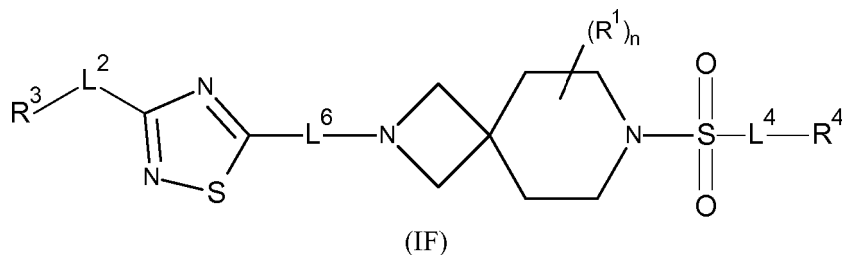
en la que, L^1 , L^3 , L^4 , m , n , R^1 , R^3 , R^4 , R^8 y R^9 tienen el mismo significado que el definido en la reivindicación 1.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (IE)



5 en la que, n , L^1 , L^3 , L^4 , R^1 , R^3 , R^4 , y L^6 , tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 1.

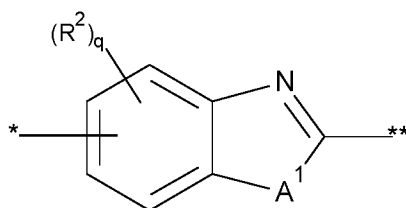
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (IF)



en la que, n , L^1 , L^4 , R^1 , R^3 , R^4 , y L^6 , tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 1.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 6 a 8, en el que L^6 es un enlace sencillo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es



11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en 2,7-Bis((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-Fluorofenil)sulfonyl)-7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2-((4-propoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-Clorofenil)sulfonyl)-7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)etanona; (4-Clorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona; (3,4-Difluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona; (4-Fluorofenil)(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-feniletanona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-fenilbutan-1-ona; 4,4,4-Trifluoro-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)butan-1-ona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-fenilpropan-1-ona; (7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopropil)metanona; 3-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-

il)propan-1-ona; 2-(3-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)propan-1-ona; 2-Hidroxi-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(piridin-2-il)propan-1-ona; 2-(4-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 1-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-2-(o-tolil)propan-1-ona; Croman-4-il(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona; (S)-2-(4-Fluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilbutan-1-ona; 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 2-(2-Metoxifenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona; 7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanona; 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 2-(4-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona; 7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)(1-fenilciclopentil)metanona; 2-(3,5-Difluorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)propan-1-ona; 2-(3-Clorofenil)-1-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metilpropan-1-ona; 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Clorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(3,4-Difluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-Ciclopropil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-Butil-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Metoxifenil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Clorofenil)sulfonyl)-2-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(1-(4-Fluorofenil)ciclopropil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metilil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2-((4-etoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-Clorofenil)sulfonyl)-7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-Etoxifenil)sulfonyl)-2-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-Clorofenil)sulfonyl)-2-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2,7-Bis((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-7-((4-etoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 7-((4-Clorofenil)sulfonyl)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-7-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano; 6-Cloro-2-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol; 6-Cloro-2-(7-((4-etoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol; 6-Cloro-2-(7-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol; 6-Cloro-2-(7-((4-(metilil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)benzo[d]tiazol; 3-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; N-(4-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)fenil)acetamida; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((2,4-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((3,4-Dimetoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(m-tolilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Etilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(o-tolilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Terc-butil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(3-fluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((2,5-Dimetoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((2,5-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((3,4-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((5-Fluoro-2-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 2-Etoxi-5-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)benzonitrilo; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((3-Cloro-4-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((3,5-Difluorofenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-((2-(3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)benzoato de metilo; 5-(7-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((4-Etoxi-3-metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((4-metoxi-3-

- metilfenil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(piridin-3-ilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)-3,5-dimetilisoxazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-2-ilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((5-Clorotiofen-2-il)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-(tiofen-3-ilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 3-(4-Fluorobencil)-5-(7-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-tiadiazol; 5-(7-((Ciclohexilmetil)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol; 4-((2-(3-(4-Fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)morfolina; y un solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso como un medicamento.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonyl]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos, y/o enfermedades neurodegenerativas, y/o trastornos por plegamiento erróneo de proteínas.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(3-fluorofenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-fenil-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida; N-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, (1H-benzotriazol-5-il)-{7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonyl]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il}-metanona, N-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, 7-(metilsulfonyl)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, N-(3-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida, y un solvato, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso como un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia multisistémica, enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal (FTLD), atrofia multisistémica, fibrosis quística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hipoglucemia, deficiencia de gliceroldehído-3-fosfato deshidrogenasa, hiperinsulinismo, producción alterada de insulina, sensibilidad alterada a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, obesidad, lipodistrofia, lipodistrofia cardíaca, dislipidemia, hígado graso, lipodistrofia, enfermedades cardiovasculares e hipertensión.

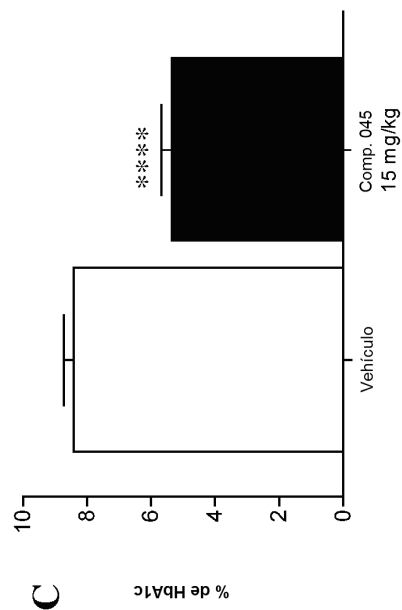
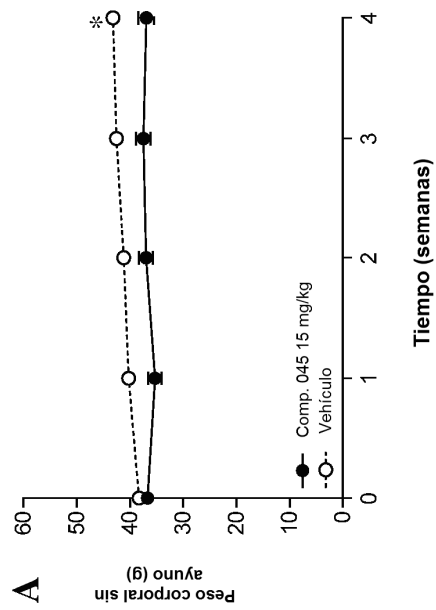
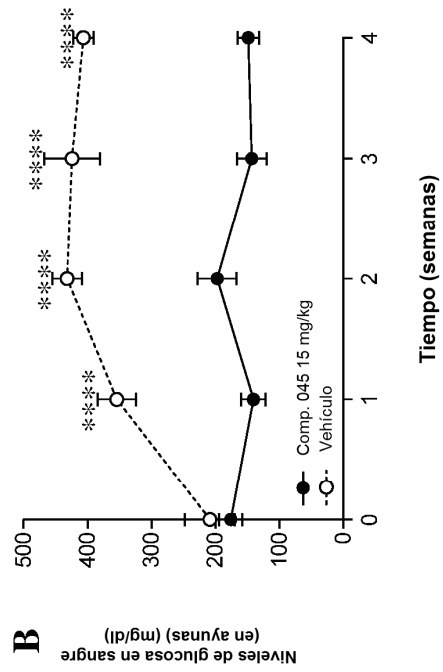


FIG. 1